

Evidenzbericht zum Update der Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 2018

Autoren:

Prof. Dr. med. Alexander Nast¹

Miriam Zidane¹, MSc

Dr. med. Lisa Eisert¹

Lydia König¹

Dr. Corinna Dressler¹, MSc

¹Division of Evidence-Based Medicine,

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin,
corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin
Institute of Health

Ansprechpartner

Prof. Dr. med Alexander Nast

Facharzt für Dermatologie / Oberarzt

Leiter der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

D - 10117 Berlin

alexander.nast@charite.de

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	5
Abkürzungen.....	14
1. Einleitung.....	16
2. Evidenzaufarbeitung und Methodik.....	16
3. Schlüsselfragen.....	17
4. Leitlinienrecherche.....	18
5. Systematische Recherche nach vorhandenen systematischen Reviews.....	20
6. Frage 1: Spielt der Wächterlymphknoten beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eine Rolle?	24
7. Frage 2: Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem LK-Befall in Level IIb oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?	30
8. Frage 3: Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection (ND), auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (ND versus wait and see unter Bildgebung).....	39
9. Frage 4: Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms Stadium T3/4 Nx M0?	45
10. Frage 5: Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?	48
11. Referenzen:	50
12. Anhänge.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der dEBM Methodikergruppe	16
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Empfehlungen, die die Schlüsselfragen betreffen.....	18
Tabelle 3: Trefferliste über die eingeschlossenen Leitlinien und deren Herkunft	19
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening der gefundenen systematischen Reviews für alle fünf Schlüsselfragen.....	21
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening der gefundenen systematischen Reviews hinsichtlich Schlüsselfrage 1a	25
Tabelle 6: Überlappungen anhand der selben eingeschlossenen Studien	26
Tabelle 7: Kurzübersicht der Ergebnisse der eingeschlossenen systematischen Reviews zu SF1a	27
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening zur Schlüsselfrage 2	30
Tabelle 9: Level of Evidence (=LoE) zur Bewertung der identifizierten Studien	31
Tabelle 10: Grades of Recommendation (=GoR) zur Bewertung der identifizierten Studien.....	32
Tabelle 11: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 2a	34
Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 2b	34
Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 3.....	39
Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien zur erweiterten Schlüsselfrage 3a.....	42
Tabelle 15: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 4.....	45
Tabelle 16: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 5.....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienauswahlprozess der systematischen Review-Suche (SF 1-5, sowie SF1a).....	23
Abbildung 2: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfragen 2, 2a und 2b	33
Abbildung 3: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfragen 3 und 3a	41
Abbildung 4: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfrage 4	47
Abbildung 5: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfrage 5	49

Zusammenfassung

Frage 1: Spielt der Wächterlymphknoten beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eine Rolle?

Es konnten 7 bereits publizierte systematische Reviews zur Schlüsselfrage 1a identifiziert werden. Dies wurden in einem „Overview of Review“ zusammengefasst und die einzelnen Reviews wurden in Hinblick auf ihre methodische Qualität („risk of bias“/„Verzerrungsrisiko“) evaluiert. Nur zwei dieser Reviews wurden mit einem geringen Verzerrungsrisiko bewertet.

Die Sensitivität einer Wächterlymphknotenbiopsie zur Identifikation einer zervikalen Metastasierung im Lymphabflußgebiet (Neck Dissection als Referenztest) wurde für das Mundhöhlenkarzinom mit 86 % beziffert (1). (Dies bedeutet, dass sich 86% der Fälle von Patienten mit MHK, in denen eine zervikale Lymphknotenmetastasierung vorliegt, durch die Durchführung einer diagnostischen WLK-Exstirpation identifizieren lassen.) Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Studien, die ‚wait and watch‘ als Referenz heranzogen, berichtet derselbe Review eine Sensitivität der WLK-Exstirpation von 87 %; ein weiterer Review, der weitestgehend dieselben Studien einschloss, eine Sensitivität von 92 % (2). Diese Reviews wurden mit geringem bis unklarem Verzerrungsrisiko bewertet.

Der gepoolte negative Vorhersagewert des Ergebnis einer Wächterlymphknotenbiopsie lag in einem Review zum Mundhöhlenkarzinom bei 94 % (1) und in einem weiteren zu Hals-Kopftumoren bei 94,2 % (3). (D.h., dass bei ca. 6 % der Patienten ein negatives Ergebnis falsch ist bzw. bei ca. 94% der Patienten, bei denen sich durch die WLK-Biopsie keine Metastasierung nachweisen lässt, tatsächlich keine Metastasierung in anderen regionalen Lymphknoten vorliegt (gering bis unklares Verzerrungsrisiko).

Werden auch die Reviews betrachtet, die neben Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auch eine geringe Anzahl an Patienten mit anderen Hals/ Kopftumoren miteinschlossen, so wurden Werte von 93 % (4) bzw. 91 % (3) als Sensitivität einer Wächterlymphknotenbiopsie (mit Neck Dissection als Referenztest) bestimmt. Diese Reviews wurden mit einem geringen bis unklaren Verzerrungsrisiko bewertet. Drei weitere Reviews (5-7) berichten Sensitivitätswerte über 90 %; diese Reviews sollten jedoch aufgrund ihres Verzerrungsrisikos bzw. des doppelten Einschlusses von Studien nur zweitrangig als Informationsquelle berücksichtigt werden.

Frage 2: Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem LK-Befall in Level IIb oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?

Es konnten keine Studien eingeschlossen werden.

Frage 2a: Ist bei Patienten mit invasivem MHK mit N1-Subgruppe oder mit N1 bei mehr als 50 % der Patienten eine Neck Dissection Level I-III einer Neck Dissection Level I-V vorzuziehen?

Frage 2b: Ist eine Erweiterung der Ausräumung von Level IV und V bei LK Befall in L IIb oder III gegenüber der Ausräumung nur bis Level III vorzuziehen?

Zusammenfassung Schlüsselfrage 2a und 2b

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 2a konnten fünf retrospektive Fallserien eingeschlossen werden. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und der stark unterschiedlichen Vergleichsgruppen sind Aussagen zur Überlegenheit der einen oder anderen Vorgehensweise nicht zuverlässig möglich. Grade of Recommendation D

Feng et al (8) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (SND; Level I-III) und „comprehensive“ Neck Dissection (CND; Level I-V). Alle Patienten erhielten eine adjuvante Radiatio. In der N1 SND Subgruppenanalyse überlebten 67,7% der 40 Patienten die folgenden 3 Jahre (3 year disease specific survival rate), in der N1 CND Subgruppe überlebten 72,2% der 31 Patienten die folgenden 3 Jahre. Die 3 Jahreslymphknotenkontrollrate in der pN1 SND Gruppe lag bei 87,1% in der pN1 CND Gruppe bei 94,4%. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Schiff et al (9) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (SND, Level I-III/IV) und radikaler bzw. modifizierter radikaler Neck Dissection (RND; Level I-V). In der N1 Subgruppe erhielten 47 Patienten eine SND und 3 Patienten eine RND. Bei einigen Patienten erfolgte eine adjuvante Radiatio. Es wurden ausschließlich Rückfallraten berichtet. In der N1 SND Gruppe mit Radiatio zeigten sich bei 0/23 Patienten und bei N1 SND ohne Radiatio bei 2/24 Patienten ipsilaterale Lymphknotenmetastasen. In der N1 RND Gruppe mit Radiatio zeigten sich bei 0/2 Patienten und bei N1 RND ohne Radiatio bei 0/1 Patienten ipsilaterale Lymphknotenmetastasen. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Shin et al (10) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (SND; Level I-III) und „comprehensive“ Neck Dissection (CND; Level I-V). In der N1 Subgruppe erhielten 11 Patienten eine SND und 29 ein CND. Eine adjuvante Radiotherapie wurde nach vorgegebenen Kriterien bei entsprechenden Patienten durchgeführt (siehe Tabelle/ keine Unterscheidung bei den Ergebnissen). Eine N1 Subgruppenanalyse liegt ausschließlich für die Regionalrezidivrate vor. Hierbei zeigte sich bei 2/11 Patienten der N1 SND Subgruppen ein Regionalrezidiv, von denen beide verstarben. In der CND Gruppe zeigte sich bei der N1 Subgruppe ein Regional- oder Lokoregionalrezidiv bei 3/29, wovon 2 verstarben. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Liao et al (11) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (supraomohyodaler) Neckdissektion (SND) und „klassisch radikaler“ bzw. „modifizierter“ Neck Dissection (CND; Level I-V). Focus der Studie war die Bedeutung der „Lymphknotendichte“ als prognostischer Marker bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom mit Neck Dissection und Radiatio. Aus den erhobenen Daten ließen sich Ergebnisse in der N1 Subgruppe für 123 mit einer SND und für 28 mit einer CND extrahieren. Es wurde eine 5 Jahresgesamtüberlebensrate von 51% und krankheitsbezogen von 70% für die N1 SND Gruppe berichtet, für die N1 CND Gruppe ergaben sich 5 Jahresgesamtüberlebensraten von 68% und krankheitsbezogen von 81%. Die krankheitsfreie Überlebenszeit nach 5 Jahren betrug für die N1 SND Gruppe 64% und für die N1 CND Gruppe 77%. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Liang et al (12) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver Neck Dissection (SND; Level I-III/IV) und „comprehensive“ Neck Dissection (CND; Level I-V). Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Radiatio. Angaben zur N1 Subgruppe wurden nicht gemacht, allerdings umfassten beide Gruppe mehr als 50% Patienten mit N1, so dass die Studie eingeschlossen wurde. Es wurde eine krankheitsbezogene 3 Jahresüberlebensrate in der SND Gruppe von 72,7% und in der CND Gruppe von 82,1% berichtet. Die 3 Jahreslymphknotenkontrollrate lag in der SND Gruppe bei 81,8% und in der CND Gruppe bei 91,7%. In der SND Gruppen starben 3/12 Patienten an den Folgen des Primärtumors, in der CND Gruppe waren es 4/25 Patienten. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 2b konnte nur eine Fallserie von Koerdt et al (13) eingeschlossen werden, die genau der Fragestellung entspricht. Diese berichtet jedoch ausschließlich die Häufigkeiten des Auffindens von Metastasen in Level IV bis V bei N1 in Level I-III. Daten zu Mortalität und Morbidität wurden nicht berichtet. Grade of Recommendation D

Daten, die unterstützend für den Themenkomplex berücksichtigt werden können, wurden in einem RCT von D’Cruz (14) und in einer Fallserie von Hao (15) identifiziert.

Koerdt et al (13) publizierten eine prospektive Fallserie (n= 112 Patienten) ohne Vergleichsgruppe zur Erfassung der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Level IV und V bei intraoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen in Level I bis III bei Patienten mit histologisch gesichertem oralen Plattenepithelkarzinom. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der supraomohyoid Neck Dissection „SOHND“ wurde auf eine ipsilaterale modifizierte, radikale Neck Dissection und eine kontralaterale „SOHND“ erweitert. 47 der 112 eingeschlossenen Patienten zeigten histologisch Lymphknotenmetastasen, davon in Level Ia 4,7%, Level Ib 34,6%, Level IIa 15%, Level IIb 12,6% und Level III 32,3%. Besonders interessant an der durchgeführten Fallserie ist, dass kein Nachweis von Metastasen in Level IV und V bei Erweiterung auf eine MRND bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen in Level I-III gelang. Bei 3 Patienten mit klinisch N0, aber pN+ in der initialen SOHND, zeigten sich nach Erweiterung auf die kontralaterale SOHND LK-Metastasen.

Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

D’Cruz et al (14) publizierten eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (n=496) zum Vergleich einer elektiven Neck Dissection bei Diagnosestellung mit einer therapeutischen Neck Dissection bei Nachweis von Metastasen bei Patienten mit lateralisiertem T1/T2-Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Von insgesamt 496 randomisierten Patienten erhielten 243 eine elektive Neck Dissection (END; Level I-III). Bei intraoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgte die Erweiterung auf eine modifizierte, radikale Neck Dissection (Level I-V). 253 Patienten erhielten eine therapeutische Neck Dissection (TND) in Form einer modifizierten, radikalen Neck Dissection (Level I-V) nur im Falle von klinischem und/ oder sonografischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Die 3-Jahresüberlebensrate der END-Gruppe lag bei 80%, die der TND-Gruppe bei 67,5%. Das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren lag in der END-Gruppe bei 69,5%, in der TND-Gruppe bei 45,9%. In der END-Gruppe verstarben 50 der 243 Patienten, in der TND-Gruppe verstarben 79 der 253 Patienten (je ohne Subanalyse der Todesursache). Unerwünschte Ereignisse traten in der END-Gruppe in 6,6% der Fälle, in der TND-Gruppe in 3,6% auf. Rezidive erlitten 81/243 (33,3%) Patienten der END-Gruppe und 146/253 (57,7%) Patienten der TND-Gruppe. Die Rekrutierung der Studie wurde vorzeitig aufgrund der Überlegenheit der END-Gruppe beendet. Anhand des Risk of Bias-Assessment-Tools 2.0 wurde die Studie mit einem Verzerrungsrisiko „some concerns (einige Bedenken)“ eingestuft. Begründet ist dies v. a. in der unzureichenden Berichterstattung und der fehlenden Verblindung (Details auf Anfrage).

Hao et al (15) publizierten eine Fallserie (n=140) ohne Vergleichsgruppe von Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle bei klinisch negativen Halslymphknoten. Die Studie liefert nur sehr eingeschränkt relevante Daten zur Schlüsselfrage. Von den 140 mittels „supraomohyoidaler“ Neck Dissection operierten Patienten zeigte sich in 34 Fällen okkulte zervikale Metastasen im histologischen Schnellschnitt. Level of Evidence 3, indirekte Evidenz, historische unkontrollierte Fallserie

Frage 3a: Besteht beim cT1/cT2 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (ND versus wait and see unter Bildgebung)

Zusammenfassung Schlüsselfrage 3a

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 3a konnten vier retrospektive Fallserien eingeschlossen werden. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und der stark unterschiedlichen Vergleichsgruppen sind Aussagen zur Überlegenheit der einen oder anderen Vorgehensweise nur sehr eingeschränkt möglich. Grade of Recommendation D

Beltramini et al (16) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=65) zur Bestimmung der Inzidenz zervikaler Metastasen und Beurteilung der Notwendigkeit einer elektiven Neck Dissection bei Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers. In der T1/T2 Subgruppe (n = 5) mit Neck Dissection zeigte sich bei keinem Patienten in Rezidiv, wohingegen in der „Wait and Watch“ Gruppe 2 von 15 Patienten ein Rezidiv erlitten. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Feng et al (17) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=129) zum Vergleich der elektiven Neck Dissection versus „Wait and Watch“ bei Plattenepithelkarzinomen der maxillären Gingiva und des maxillären Alveolarfortsatzes bei klinisch fehlendem Anhalt für positive Halslymphknoten (cN0). In der END-Gruppe waren T1 n=5 und T2 n=18 Patienten. In der „Wait and Watch“ Vergleichsgruppe wurden T1 n=22 und T2 n=21 Patienten behandelt. Die 5 Jahresüberlebensrate der T1-Subgruppe (T2 wurde nicht separat berichtet) der END-Gruppe ist 100%, in der „Wait and Watch“ Gruppe lag die 5 Jahresüberlebensrate der T1-Subgruppe bei 87,5%, eine T2-Subgruppenanalyse lag ebenfalls nicht vor. Okkulte Metastasen in der initialen Neck Dissection ließen sich in der T1-Subgruppe der Interventionsgruppe in 2/5 Fällen nachweisen (N1 n = 1, N2b n = 1) und in der T2-Subgruppe bei 3/18 Patienten (N1 = 2, N2b = 1). Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Poeschl et al (18) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=74) zum Vergleich der elektiven Neck Dissection versus „Wait and Watch“ bei Plattenepithelkarzinom im Bereich der Maxilla und klinisch negativen Halslymphknoten (cN0). In der Interventionsgruppe (n=36) wurde eine elektive Neck Dissection Level I bis III ipsilateral (END) durchgeführt. Es befanden sich T1 n=2 und T2 n=3 Patienten in dieser Gruppe. In der „Wait and Watch“ Gruppe (n=38) wurden T1 n=8 und T2 n=9 Patienten eingeschlossen. Das Gesamtüberleben der T1- und T2-Subgruppe in der END- als auch in der „Wait and Watch“ Gruppe lag bei 100%. Die Krankheits-assoziierte Mortalität der T1- und T2-Subgruppen in der Interventions- und Vergleichsgruppe lag bei 0%. Es konnten in der T1/T2-Subgruppe der END-Gruppe keine okkulten Metastasen nachgewiesen werden. Ebenso gab es weder in der END- noch in der „Wait and Watch“ Gruppe Metastasen in den analysierten T1/T2-Subgruppen. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Givi et al (19) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=199) in der eine elektiven Neck Dissection (Level I-III) gegen über eines „Wait and Watch“ Vorgehens verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom (maxillärer Alveolarfortsatz und harter Gaumen) mit klinisch unauffälligen Halslymphknoten. Die Studie liefert nur sehr eingeschränkt für die Schlüsselfrage relevante Informationen über die Identifikation von okkulten Metastasen in der cN0 Population, die initial eine ND erhielt. Hier wurden in der T1 Gruppe bei 2 von 8 und in der T2 Gruppe bei 4/19 Patienten klinisch okkulte Metastasen in der histologischen Aufarbeitung gefunden. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Frage 4: Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms Stadium T3/4 Nx M0?

Zusammenfassung Schlüsselfrage 4

Es konnten keine Studien eingeschlossen werden.

Frage 5: Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?

Zusammenfassung Schlüsselfrage 5

Es konnten keine Studien eingeschlossen werden.

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AHS	Alberta Health Services
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CCO	Cancer Care Ontario
CND	“comprehensive” neck dissection
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
DTA	Diagnostic test accuracy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ND	Neck Dissection
NGC	National Guideline Clearinghouse
MA	Meta-Analyse
MHK	Mundhöhlenkarzinom
PECA	Plattenepithelkarzinom
PICO	P- Population/Patient/Problem; I - Intervention, C - Vergleichsintervention (Comparator) und O - Zielgröße (Outcome)
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RND	Radical Neck Dissection
SF	Schlüsselfrage
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLN	Sentinel lymph nodes (Wächterlymphknoten)

SND	Selective Neck Dissection
SR	systematischer Review
WLK	Wächterlymphknoten

1. Einleitung

Im Jahre 2012 wurde erstmalig eine deutsche S3-Leitlinie zur *Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms* erstellt (20). Zwei Jahre später erschien die Patientenleitlinie *Mundhöhlenkrebs* (21). Beide Leitlinien verloren nach mehr als 5 Jahren ohne Aktualisierung ihre Gültigkeit. Zur Aktualisierung der Leitlinie wurden 2017 erneut Experten nominiert und am 12. Juni 2017 fand ein Kick-off Meeting statt.

Die Aufarbeitung der evidenzbasierten Schlüsselfragen des Updates der Leitlinie erfolgte durch die Division of Evidence Based Medicine (dEBM) unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. Alexander Nast. Die Arbeitsgruppe setzte sich wie folgt zusammen:

Tabelle 1: Mitglieder der dEBM Methodikerguppe

Titel	Vorname	Nachname	Kürzel	Funktion/professioneller Hintergrund
Dr.	Corinna	Dressler	CD	Senior Research Fellow, M.Sc. (Health Psychology), Ph.D. (Health Sciences)
Dr. med	Lisa	Eisert	LE	Ärztin
	Lydia	König	LK	Medizinstudentin im PJ/Doktorandin
Prof. Dr. med.	Alexander	Nast	AN	Facharzt für Dermatologie / Oberarzt Leiter der Division of Evidence based Medicine (dEBM), Leiter der Hochschulambulanz, Klinik für Dermatologie, Charité- Universitätsmedizin Berlin
	Miriam	Zidane	MZ	Ärztin, M.Sc. (Global Health)

Der hier vorliegende Report wurde durch die dEBM erstellt und berichtet die identifizierte Evidenz zur Beantwortung der Schlüsselfragen sowie die methodische Vorgehensweise zur deren Aufarbeitung.

2. Evidenzaufarbeitung und Methodik

Da es sich um ein Update der Leitlinie handelt, wurde die für die Entwicklung der Leitlinie *Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms - 2012* (20) verwendete Methodik beibehalten. Die Literatursuche, das Screening sowie die Datenextraktion wurden nach den Empfehlungen von *Cochrane* (22) durchgeführt. Die Klassifikation der Studien fand anhand der *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Level of Evidence* sowie *Grades of Recommendations* (GoR) statt (23). Die Methodik richtete sich nach den Vorgaben des AWMF Regelwerkes sowie des Manuals zur systematischen Literaturrecherche(24).

Das Regelwerk zur Leitlinienerstellung der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) empfiehlt, dass bei der Suche nach Evidenz erst nach Leitlinien, dann nach systematischen Reviews und letztlich nach Primärdatenstudien gesucht wird. Sofern in einer Suche genügend Evidenz gefunden wurde, werden die nachfolgenden Schritte unterlassen. Die weitere Aufarbeitung richtet sich nach der Form der Literatur. Qualitativ hochwertige Leitlinien können adaptiert werden, systematische Reviews können für sich alleine stehend oder zusammengefasst als *Overview of Review* aufgearbeitet

bzw. herangezogen werden. Passende Primärliteratur kann einzeln bzw. als eigenständiger systematischer Review aufgearbeitet werden. Die Details zur Aufarbeitung der Evidenz werden im folgenden Text berichtet. Für die Berichterstattung haben wir uns an der *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) - Checkliste orientiert (25).

Definition

Auf Grund der nicht einheitlichen Definition der Mundhöhle in der Literatur wurde diese für die Deutsche Leitlinie im Kick-off Meeting festgelegt (siehe Box 1).

Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum und nicht keratinisiertes Lippenrot.

Box 1: Definition der Mundhöhle

Die oben genannte Definition wurde bei der gesamten Evidenzaufarbeitung berücksichtigt.

3. Schlüsselfragen

Die Leitliniengruppe hat im Vorfeld fünf Schlüsselfragen festgelegt, für die es eine systematische Aufarbeitung vorhandener Evidenz geben sollte. Diese sind wie folgt:

1. Frage: Spielt der Wächterlymphknoten (SLN) beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eine Rolle?
2. Frage: Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem LK-Befall in Level IIb oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?
 - i. Vergleich der Neck Dissection von Level I-III mit der Neck Dissection Level I-V mit N1-Subgruppenanalyse oder >50% N1 in der Patientenpopulation
 - ii. Ist eine zusätzliche Ausräumung von Level IV und V bei LK Befall in Level III oder IIb gegenüber der Ausräumung nur bis Level III vorzuziehen?
3. Frage: Besteht beim cT1/cT2 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (Neck Dissection versus „wait and see“ unter Bildgebung)
4. Frage: Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms Stadium T3/4 Nx M0?
 - i. Ist die neoadjuvante Radiochemotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie überlegen?
5. Frage: Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?

Mit Hilfe des PICO- Schema, welches die Kriterien P wie Population/Patient/Problem; I wie Intervention, C wie Vergleichsintervention (Comparator) und O wie Zielgröße (Outcome) abbildet, wurde jede Schlüsselfrage konkretisiert und in ein recherchierbares Format gebracht. Darauf aufbauend konnten Suchstrategien entwickelt und systematische Literaturrecherchen durchgeführt werden. Zu jeder Schlüsselfrage wird im folgenden Text einzeln berichtet.

4. Leitlinienrecherche

Als Erstes wurde nach bereits bestehenden Leitlinien gesucht. Als Grundlage diente eine Leitliniensuche der Deutschen Krebsgesellschaft nach Kopf-Hals-Tumoren vom Oktober 2016 (Suche ab 2013). Die Informationen und Ergebnisse von damals wurden uns von Herrn Thomas Langer (Onkologie Leitlinienprogramme) zur Verfügung gestellt.

Informationsquellen und Suche

Es wurde auf den Webseiten der größten europäischen und nordamerikanischen Leitlinienherausgeber gesucht sowie auf den die Seiten der American Society of Clinical Oncology (ASCO), der European Society of Medical Oncology (ESMO) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (siehe Tabelle 3).

Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: Lippen- /Larynx- /Pharynx- /Kopf-Hals- /-krebs /-tumor /-karzinom, head/ neck/ laryngeal/ pharyngeal/ oral cavity/ glottic/ lip /labial + cancer /carcinoma /neoplasm /malign*. Sofern eine Suche mit den Suchbegriffen nicht möglich oder zu keinen Treffern geführt hat, wurde manuell über die Gliederung der Webseite gesucht (z.B. über die Rubrik Leitlinien).

Ein – und Ausschlusskriterien

Für die Sichtung der gefunden Leitlinien wurden die Definition der Mundhöhle (siehe Box 1) sowie die fünf Schlüsselfragen inklusive PICO herangezogen (siehe Anhang 1). Vorab wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Empfehlungen, die die Schlüsselfragen betreffen.

Einschlusskriterien

Mindestens eine der formulierten Schlüsselfragen wird in Teilen oder komplett in der Leitlinie beantwortet.

Empfehlung basiert auf fragenspezifischen PICO-Schemata

Die Qualität der SRs muss von der Leitlinienentwicklergruppe selbst, im Zuge der Erstellung der Leitlinie - unabhängig vom Instrument - als hoch eingestuft bzw. bewertet werden.

ODER

Bei fehlender Angabe haben wir ein eigenes Assessment mit Hilfe des AMSTAR tools (26) durchgeführt. Dies muss mindestens einen Punktwert von 8 ergeben.

Die Definition der Mundhöhle muss beschrieben und passend zu der in Box 1 genannten sein.

Ausschlusskriterien

Die Referenzangaben zu den Empfehlungen fehlen oder es ist nicht klar ersichtlich, auf welcher Literatur sie beruhen.

Die SR bzw. MA wurden vor 2000 publiziert.

Auswahl der Leitlinien

Die Ergebnisse der Suche wurden getrennt und unabhängig jeweils von zwei Mitarbeiter/innen (LK/AN, MZ) anhand der oben genannten Einschlusskriterien geprüft. Ergebnisse wurden dokumentiert und bei Unstimmigkeiten diskutiert.

Ergebnisse

Die Suche von 2013 wurde im Juni 2017 mit den gleichen Suchbegriffen aktualisiert. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Leitlinien der ersten sowie aktualisierten Suche befindet sich in Tabelle 3. Aus der ersten Suche blieben nach Anwendung der oben genannten Kriterien acht Leitlinien übrig. Die erneute Durchführung der Suche hatte nur eine neue Version der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ergeben. Im Folgenden wurde nur die neue Version betrachtet.

Tabelle 3: Trefferliste über die eingeschlossenen Leitlinien und deren Herkunft

Quelle	Internetseite	Suchdaten	
Leitlinienherausgeber		05.10.16	25.06.17
Guidelines International Network (GIN)	www.g-i-n.net	1	0
National Guideline Clearinghouse (NGC)	www.guideline.gov	3	0
American College of Radiology (ACR)	www.acr.org	0	*
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk	0	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	www.nice.org.uk	0	0
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	www.nccn.org	1	+
Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)	https://kce.fgov.be	1	0
Cancer Care Ontario (CCO)	www.cancercare.on.ca	1	0
Alberta Health Services (AHS)	www.albertahealthservices.ca	1	0
Fachgesellschaften			
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	www.asco.org	0	0
European Society of Medical Oncology	www.esmo.org	0	0

(ESMO)		
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) www.eortc.org	0	0
Insgesamt	8	(1 Update)

* = Zugang nicht möglich, + = Update der Leitlinie
Duplikate wurden nicht aufgeführt

Die Schlüsselfragen 1-5 wurden in keiner der gefundenen Leitlinien entsprechend der im Kick-off Meeting festgelegten PICO-Schemata bearbeitet.

Zusammenfassung der Leitlinienrecherche

Keine der fünf Schlüsselfragen wurde nach den definierten PICO-Schemata bereits in existierenden Leitlinien beantwortet.

5. Systematische Recherche nach vorhandenen systematischen Reviews

Da die Suche nach vorhandenen, adaptierbaren Leitlinien (-empfehlungen) erfolglos war, wurde im nächsten Schritt systematisch nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht.

Informationsquellen und Suche

Die Suche wurde in drei elektronischen Literaturdatenbanken durchgeführt (Embase Ovid, MEDLINE Ovid und CENTRAL). Die Suchstrategie, *welche alle Schlüsselfragen abdeckt*, befindet sich im Anhang 1. Die Suche wurde zeitlich eingeschränkt (ab 2000) und es wurde ausschließlich nach systematischen Reviews gesucht. Hierfür wurde der SIGN Filter eingesetzt (27). Zudem wurden die Referenzen von eingeschlossenen Reviews nach weiterer Literatur durchgesehen.

Um auch bereits laufende jedoch noch nicht publizierte Reviews einschließen zu können, haben wir zudem das *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) nach Protokollen durchsucht. Hierfür wurden die Schlagwörter ‚head and neck cancer‘ und ‚oral cavity cancer‘ verwendet.

Ein – und Ausschlusskriterien

Alle oben genannten fünf Schlüsselfragen wurden bereits in der Kick-off Meeting in PICO-Schemata umgewandelt (siehe Anhang 1). Zudem wurden die in Tabelle 4 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien a priori festgelegt.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening der gefundenen systematischen Reviews für alle fünf Schlüsselfragen

Einschlusskriterien

Tumorlokalisation:

- ausschließlich in der Mundhöhle
- Subgruppenanalyse für Mundhöhlenkarzinome
- Mundhöhlenkarzinome bei mehr als 80 % der Teilnehmer

Ausschlusskriterien

Volltext in anderen Sprachen außer Englisch und Deutsch

Rekurrente Karzinome/Tumorrezidiv

Merkelzellkarzinome, Parotiskarzinome mit Durchbruch in die Mundhöhle

CUP-Manifestation in der Mundhöhle

unresektable Tumore bzw. palliative Versorgung

Narrative Reviews

Auswahl der Reviews

Die gefundenen Treffer wurden mit Endnote (Version X7) verwaltet. Weitere Duplikate wurden händisch während des Titel/Abstract Screenings entfernt. Das Screening der Treffer im Titel/Abstracts sowie im Volltext wurde doppelt und unabhängig von mindestens zwei Personen (LE/LK/AN/MZ) anhand der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt.

Datenextraktion

Daten aus systematischen Reviews sollten anhand einer standardisierten Tabelle (Microsoft Excel) extrahiert werden. Die Datenextraktion wird im Regelfall immer zweifach und unabhängig voneinander durchgeführt und dann abgeglichen.

Synthese

Eine qualitative Beschreibung des/der eingeschlossenen Reviews war geplant. Hierbei sollten Unterschiede und Gemeinsamkeiten herausgearbeitet werden. Ebenfalls sollte eine potentielle Überlappung der in den Reviews eingeschlossenen Studien beschrieben werden.

Bewertung der methodischen Studienqualität bzw. des Verzerrungsrisikos

Für die Einschätzung des Verzerrungsrisikos sollte das ROBIS Tool herangezogen werden (28). Eine Bewertung durch zwei unabhängigen Methodiker war geplant gewesen.

Ergebnisse der Suche nach systematischen Reviews

Die Suche fand zuletzt am 04.08.2017 statt. Es wurden 3685 Einträge identifiziert, wovon 960 Dubletten entfernt worden sind. Für die Fragen 1- 5 wurden jeweils 0 Reviews eingeschlossen. Der Selektionsprozess ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die zusätzliche Suche nach registrierten Review Protokollen (PROSPERO) – zuletzt durchgeführt am 25.10.2017 - ergab insgesamt 97 Treffer, von denen keiner eingeschlossen werden konnte.

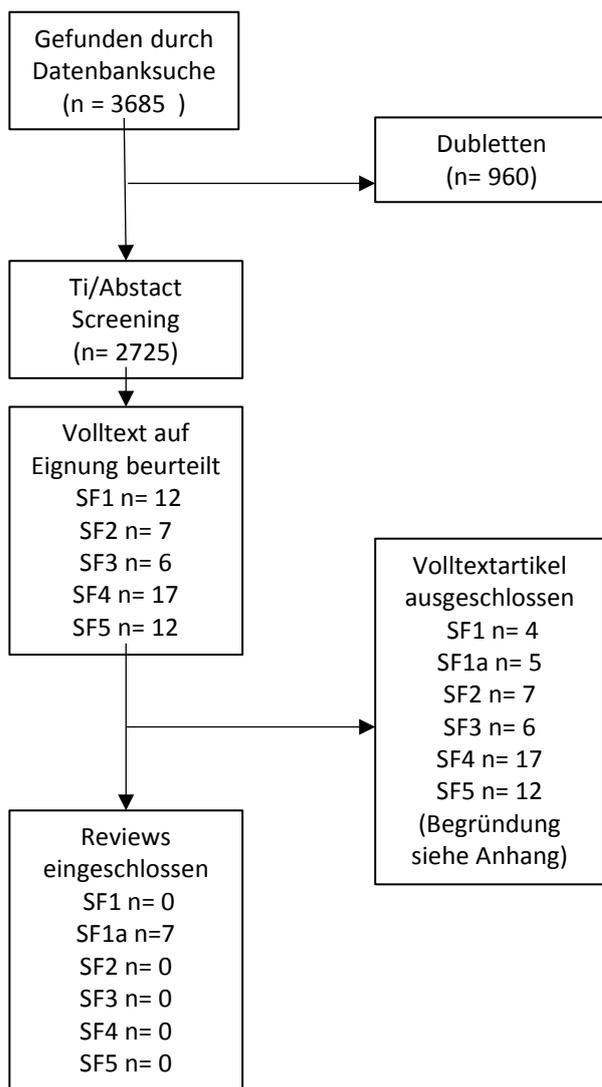


Abbildung 1: Studienauswahlprozess der systematischen Review-Suche (SF 1-5, sowie SF1a)

Zusammenfassung der Recherche nach systematischen Reviews

Es konnten 0 systematische Reviews eingeschlossen werden.

Die Schlüsselfrage 1 wurde adaptiert. Für die Schlüsselfragen 2-5 erfolgte im nächsten Schritt eine Aufarbeitung der Primärliteratur. Dies wird im darauffolgenden Text für jede Frage einzeln beschrieben.

6. Frage 1: Spielt der Wächterlymphknoten beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eine Rolle?

Überarbeitetes PICO

Die für die Schlüsselfrage 1 gesichteten Reviews wurden u.a. ausgeschlossen, da diese nicht auf RCTs beruhten. Die Leitliniengruppe entschloss sich daraufhin von diesem ‚Ausschlussgrund‘ abzusehen, da weiterhin vor allem die Ergebnisse in Bezug auf die Testgütekriterien von Interesse waren (siehe Box 2).

<p>Patienten: Patienten mit invasivem MHK (Beschränkung auf MHK)</p> <p>Intervention: WLK-Biopsie</p> <p>Vergleichsintervention: ND</p> <p>Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none">Overall survival (primary outcome)Disease / progression free survivalHealth related quality of lifeTumour recurrence / locoregional recurrence rateTreatment related mortalityTreatment related morbidity / number of adverse events (mild/moderate/severe) <p>Klassische Testgütekriterien zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none">SensitivitätSpezifitätReliability <p>Studydesign:</p> <ul style="list-style-type: none">RCTSystematische Reviews <p>Time frame</p> <p>Ab 1998</p>

Box 2: Veränderung der PICO für die adaptierte Suche nach SRs für SF1a (grün); (siehe auch Anhang 1: Schlüsselfragen mit dazugehörigen PICO, wie in der Kick-off Meeting am 12.06.2017 formuliert bzw. am 27.07.2017 revidiert (Änderungen in Rot) auf **einen Blick**)

Overview of Reviews

Im Folgenden wird die Erarbeitung eines „*Overview of Reviews*“ beschrieben. Methodisch haben wir uns an die Empfehlungen des Johanna Briggs Institutes und Cochrane gehalten (29, 30). Für die Berichterstattung haben wir uns an der PRISMA Checkliste sowie an der Arbeit von McGrath et al. (31) orientiert.

Informationsquellen und Suche

Die Informationsquellen sowie die Suchstrategie sind identisch zu den unter 5. *Systematische Recherche nach vorhandenen systematischen Reviews* beschriebenen.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Zusätzlich zu den für die unter "5. Systematische Recherche nach vorhandenen systematischen Reviews" festgelegten Auswahlkriterien wurden für den hier beschriebenen *Overview of Reviews* die in Tabelle 5 dargestellten Punkte spezifiziert.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening der gefundenen systematischen Reviews hinsichtlich Schlüsselfrage 1a

Einschlusskriterien

WLK gefolgt von: ND in allen Patienten ODER ND als Subgruppe ODER ND bei mindestens 50 % der Studien bzw. bei mind. 50% der Patienten innerhalb der Studien

Systematischer Review

>50% der in den Reviews eingeschlossenen Publikationen mussten Studien sein

Einschlusskriterien der Reviews: Erwachsene mit MHK cN0M0-Stadium

Zielgrößen: Sensitivität oder Negativ Prädiktiver Wert

Ausschlusskriterien

- cN+

- SRs; die auch Patienten mit rekurrenten Karziomen einschlossen

- SRs, die auch Patienten einschlossen die <= 6 Monate vor Studieneinschluss eine antitumoröse Therapie erhielten

Auswahl der Reviews

Es wurden die im Title/Abstract Screening identifizierten 12 Reviews als Volltexte erneut von zwei Mitarbeiter/innen unabhängig gescreent (CD/LK/AN/MZ).

Datenextraktion

Es wurde eine standardisierte Tabelle erstellt. Daten zu folgenden Punkten wurden extrahiert: Autor/Jahr, Forschungsfrage, Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign der Primärliteratur, Anzahl der eingeschlossenen Studien, Anzahl aller eingeschlossener Patienten (bzgl. jeder Zielgröße), Zielgrößen (Sensitivität/Spezifität, Negativer/positiver Prädiktiver Wert, Heterogenitätsmaß bei Meta-Analysen), Tool und Ergebnis der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Studien. Die Extraktion wurde zweifach durchgeführt und dann abgeglichen (CD/LK/AN/MZ).

Bewertung

Als Bewertungsinstrument wurde ROBIS gewählt (28). Das Instrument ROBIS beinhaltet vier Domänen, die je fünf bis sechs Fragen umfassen. Diese Domänen sind: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA, IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES, DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL, SYNTHESIS AND FINDINGS und RISK OF BIAS IN THE REVIEW. Die Bewertung

wurde unabhängig von zwei Mitarbeiter/innen (CD/LK/AN/MZ) durchgeführt und später abgeglichen.

Synthese

Die eingeschlossenen SRs wurden narrativ hinsichtlich ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede gegenübergestellt. Dabei floss das Ergebnis der Bewertung der methodischen Qualität in die Wichtung der Ergebnisse der SRs ein. Des Weiteren wurde bedacht, dass einige Studien in mehreren Reviews eingeschlossen wurden.

Ergebnisse

Die Suchdaten sowie die Ergebnisse sind unter dem Abschnitt Ergebnisse (Seite 22) detailliert beschrieben. Von den 12 Reviews konnten 7 eingeschlossen werden (1-7).

Eine Übersicht über die Charakteristika der sieben Reviews sowie über die berichteten Ergebnisse befindet sich im Anhang 8. Unterschiede bestehen v. a. in den Ein-/Ausschlusskriterien. Die 7 Reviews wurden mit ROBIS als gering (n = 2), hoch (n = 3) und unklar (n = 3) bewertet (Details auf Anfrage).

Insgesamt wurden 96 Primärdatenstudien in den Reviews eingeschlossen – Daten und Ergebnisse wurden nur für die hier relevanten Fragenstellungen aus den Reviews extrahiert (z.B. Subgruppenanalysen für Mundhöhlenkarzinom). Die Anzahl der überlappenden Studien sieht man unten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Überlappungen anhand der selben eingeschlossenen Studien

	Paleri	Thompson	Govers	Lin	Yamauchi	Alvarez Amézaga
Liu (66)	4	16	15	10	11	7
Paleri (19)		5	4	5	0	6
Thompson (26)			11	9	8	5
Govers (21)				16	8	5
Lin (20)					6	6
Yamauchi (12)						1
Alvarez Amézaga						1

Alle Reviews wurden in den letzten 12 Jahren veröffentlicht und es wurden entweder ausschließlich Patienten mit MHK betrachtet (1) oder es waren mindestens 50 % der Patienten davon betroffen (3, 4). Deutlich zu erkennen ist, dass der aktuellste Review von Liu et al (1) der umfangreichste und der einzige ist, der Studien einschließt, die nach 2012 publiziert worden sind. Zudem wurde dieser Review mit niedrigem Verzerrungsrisiko bewertet. Eine Kurzübersicht über die Ergebnisse findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Kurzübersicht der Ergebnisse der eingeschlossenen systematischen Reviews zu SF1a

Erstautor Indikation	Anzahl der Studie n	Referenz test(s)	Sensitivität (= richtig positive Rate)	NPW (=bei neg. Ergebnis tatsächlich gesund)	Verzerrungsrisiko (ROBIS)
<i>Liu 2017</i> Mundhöhle; T1-2	66	FU (34) & ND (32)	ND only: 0,86(95% KI: 0,83-0,88]	0,94 (95% KI: 0,93-0,95)	gering
<i>Palerie 2005</i> Hals & Kopfbereich T k.A.	19 (14 in MA)	ND	0,926 (95% KI: 0,852-0,964)	k.A.	gering
<i>Yamauchi 2014</i> Hals & Kopfbereich; T1-2	12	ND & FU	0,863 (95% KI 0,806–0,905) ND: 0,910 (95% KI 0,850–0,947)	0,942 (95% KI 0,916–0,960) ND: 0,952 (95%KI 0,919–0,972)	unklar
<i>Thomson 2012</i> Subgruppe Mundhöhle; T1-4	26 T1-4	ND (+ FU?)	Nur Mundhöhle: 0,94 (95% KI: 0,89-0,98)	Nur Mundhöhle 0,96(95% KI: 0,93-0,99)	hoch
<i>Govers 2013</i> Mundhöhle & Oropharynx; T1-2	21	ND (16 in MA) & FU (4 in MA)	0,93 (95% KI 0,90-0,95) Nur Mundhöhle: 0,92 (95% KI 0,86-0,95) Nur ND/alle Lokalisationen: 0,93 [95% KI 0,91-0,98]	Zusammenfassung: >0,95 in 5 Studien 0,90-0,95 in 3 Studien 0,80-0,89 in 2 weiteren Studien	unklar
<i>Lin 2016</i> Mundhöhle; T k.A.	20	ND & FU	0,91 (95% KI 0,88–0,94]	k.A.	hoch
<i>Alvarez Amesaga 2007</i> Mundhöhle, T1-2	19	ND	93,4% (95% KI 85,3-97,8)	k.A.	hoch

FU- follow-up wait and see
k.A – keine Angabe
KI - Konfidenzintervall
MA – Meta-Analyse
ND – deck dissection

Liu et al 2017 (1) berichten eine Sensitivität von 0,87 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,94. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin-Färbung plus

immunhistochemischer Nachweis hat eine höhere Sensitivität als Hämatoxylin-Eosin-Färbung allein (siehe Anhang 8). Ebenfalls berichten Liu et al, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede gab bezüglich der Anzahl der entfernten Wächterlymphknoten, des Tracers, der Serienschnitte und des Studiendesigns.

Der Review von Paleri et al (4) berichtet über 19 Studien von denen zehn von keinem und nur vier der restlichen neun von Lui et al (1) eingeschlossen worden sind. Beide Reviews können annäherungsweise nebeneinander zur Beantwortung der Schlüsselfrage 1a genutzt werden. Der Unterschied zwischen den Reviews besteht in den Einschlusskriterien: Liu hat nur T1/T2 und das Mundhöhlenkarzinom eingeschlossen während Paleri et al Karzinome des Hals- und Kopfbereichs einschloss ohne den T-Status zu spezifizieren.

Paleri et al 2005 (4) berichtet eine Sensitivität von 0,93 bei 14 Studien von Tumoren im Hals- und Kopfbereichs, die erst eine Wächterlymphnotenbiopsie und dann eine Neck Dissection durchführten. Liu et al berichteten für dieses Prozedere eine geringe Sensitivität von 0,86, allerdings wurden nur Studien zu Mundhöhlenkarzinom betrachtet. Beide Reviewerteams hatten die eingeschlossenen Studien bewertet und diese zumeist als moderate bis gut eingestuft.

Govers et al (2) schließt zusätzlich zu Liu/ Paleri noch 4 weitere Studien ein und errechnete eine Sensitivität von 0,93, wenn Studien zu Oropharynxkarzinom und/ oder Mundhöhlenkarzinom betrachtete werden, bei denen erst eine Wächterlymphnotenbiopsie und dann eine Neck Dissection durchführte worden war. Wird nur die Mundhöhle betrachtet, ergibt sich eine Sensitivität von 0,92. Hier wurde allerdings eine geringe Anzahl an Studien einbezogen, die die Sensitivität mit ‚wait and watch‘ prüften. Der Wert ist 6% höher als der von Lui et al. berichtete (hoher Anteil an Überlappung). Die Berichterstattung in Govers war z.T. mangelhaft, was zu einem unklaren Verzerrungsrisiko führte. Die berichteten negativen Vorhersagewerten lagen je nach Studie zwischen 100% und 88%.

Lin et al 2016 (5) und Govers et al. sind nahezu identisch was die Studien und dementsprechend die Sensitivität der WLK-Exstirpation als diagnostische Maßnahme beim Mundhöhlenkarzinom angeht (0,91 vs. 0,92). Die Berichterstattung von Lin et al ist suboptimal; wichtige Daten fehlen und die eingeschlossenen Studien wurden nicht hinsichtlich der methodischen Qualität bewertet (hohes Verzerrungsrisiko). Die Ergebnisse sollten nicht vordergründig betrachtet werden (Tabelle 7).

Yamauchi et al (3) schlossen 16 Studien ein von denen vier nicht durch Lui et al. abgedeckt wurden, vermutlich weil Yamauchi Tumore des Hals- und Kopfbereichs einschloss. Die berichtete Sensitivität liegt für eine WLK mit ND bei 0,91 und der negative Vorhersagewert bei 0,95. Bei ‚wait and watch‘ sind die Wert niedriger (siehe Tabelle 7 Palerie et al. berichten einen ähnlichen Wert für WLK gefolgt von ND – die beiden Reviews überlappen sich nicht bzgl. der Suchdaten (und somit Studien) und können nebeneinandergelegt werden. Der Review wurde aufgrund einiger fehlender Informationen mit unklaren Verzerrungsrisiko bewertet.

Siebzehn der 24 von Thompson et al 2013 (7) eingeschlossenen Studien zum Mundhöhlenkarzinom wurden später auch von Lui et al. 2017 analysiert. Thompson schaute

sich T1-T4 an und errechnete eine Sensitivität von 0,95; Liu nur T1-2 (0,94). Dies ist zwar eine sinnvolle Erweiterung für die Fragestellung, aber aufgrund der hohen Überlappung und der erheblichen Mängel in der Vorgehensweise/ Berichterstattung durch Thompson et al ist es schwer, den Mehrwert der Ergebnisse einzuschätzen (Tabelle 7).

Alvarez Amezaga berichten über 10 Studien sowie über ihre eigene Studie. Die Berichterstattung weist erhebliche Mängel auf: es bestehen Bedenken in Hinblick auf die Durchführung des Reviews sowie die Analysen (hohes Verzerrungsrisiko). Da fast alle Studien von Paleri/ Liu eingeschlossen worden sind, wird dieser Review aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos hier nicht weiter berücksichtigt.

Zusammenfassung zu Schlüsselfrage 1a

Es konnten 7 bereits publizierte systematische Reviews zur Schlüsselfrage 1a identifiziert werden. Dies wurden in einem „Overview of Review“ zusammengefasst und die einzelnen Reviews wurden in Hinblick auf ihre methodische Qualität („risk of bias“/„Verzerrungsrisiko“) evaluiert. Nur zwei dieser Reviews wurden mit einem geringen Verzerrungsrisiko bewertet.

Die Sensitivität einer Wächterlymphknotenbiopsie zur Identifikation einer zervikalen Metastasierung im Lymphabflußgebiet (Neck Dissection als Referenztest) wurde für das Mundhöhlenkarzinom mit 86 % beziffert (1). (Dies bedeutet, dass sich 86% der Fälle von Patienten mit MHK, in denen eine zervikale Lymphknotenmetastasierung vorliegt, durch die Durchführung einer diagnostischen WLK-Exstirpation identifizieren lassen.) Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Studien, die ‚wait and watch‘ als Referenz heranzogen, berichtet derselbe Review eine Sensitivität der WLK-Exstirpation von 87 %; ein weiterer Review, der weitestgehend dieselben Studien einschloss, eine Sensitivität von 92 % (2). Diese Reviews wurden mit geringem bis unklarem Verzerrungsrisiko bewertet.

Der gepoolte negative Vorhersagewert des Ergebnis einer Wächterlymphknotenbiopsie lag in einem Review zum Mundhöhlenkarzinom bei 94 % (1) und in einem weiteren zu Hals-Kopftumoren bei 94,2 % (3). (D.h., dass bei ca. 6 % der Patienten ein negatives Ergebnis falsch ist bzw. bei ca. 94% der Patienten, bei denen sich durch die WLK-Biopsie keine Metastasierung nachweisen lässt, tatsächlich keine Metastasierung in anderen regionalen Lymphknoten vorliegt (gering bis unklares Verzerrungsrisiko).

Werden auch die Reviews betrachtet, die neben Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auch eine geringe Anzahl an Patienten mit anderen Hals/ Kopftumoren miteinschlossen, so wurden Werte von 93 % (4) bzw. 91 % (3) als Sensitivität einer Wächterlymphknotenbiopsie (mit Neck Dissection als Referenztest) bestimmt. Diese Reviews wurden mit einem geringen bis unklarem Verzerrungsrisiko bewertet. Drei weitere Reviews (5-7) berichten Sensitivitätswerte über 90 %; diese Reviews sollten jedoch aufgrund ihres Verzerrungsrisikos bzw. des doppelten Einschlusses von Studien nur zweitrangig als Informationsquelle berücksichtigt werden.

7. Frage 2: Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem LK-Befall in Level IIb oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?

Auch bei der zweiten Frage wurde das PICO- Schema herangezogen. Hierfür wurden folgenden Kriterien herausgearbeitet: Population: Patienten mit einem invasivem MHK mit prä-, intra- oder postoperativem Nachweis einer singulären Metastase beziehungsweise eines singulären Befalls von Level IIB oder III; Intervention: Neck Dissection Level I-III + adjuvante Radiatio; Vergleichsintervention: Neck Dissection Level I-V + adjuvante Radiatio; Zielgrößen: Gesamtüberleben (overall survival), progressionsfreies Überleben, Rückfallrate, behandlungsassoziierte Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (Adverse Events).

Informationsquellen und Suche

Wir führten eine elektronische Literaturrecherche in den Datenbanken Ovid Embase (1974 to 2017 Week 31), Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present) und CENTRAL durch. Die Suchstrategie befindet sich im Anhang 3 (die Suchstrategie deckt Frage 1-3 ab). Die Suche wurde auf ab 1998 AND humans eingeschränkt. Weitere Filter wurden nicht eingesetzt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld festgelegt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening zur Schlüsselfrage 2

Einschlusskriterien

Invasives MHK
Singuläre Metastase in Level IIB oder Level III
ND bei allen Patienten
Adjuvante Radiatio
Publikation ab 2000

Ausschlusskriterien

Fernmetastasierung
N0
Metastasen in anderen Leveln
Fallberichte

Auswahl der Studien

Die gefundenen Treffer wurden mit Endnote (Version X7) verwaltet. Alle identifizierten Treffer wurden zweifach und unabhängig von mind. zwei Mitarbeiter/innen (LK/AN/MZ) im

Titel/Abstract entsprechend der Ein- und Ausschusskriterien gescreent. Alle im Titel/Abstract Screening eingeschlossenen Publikationen wurden wiederum zweifach und unabhängig von beiden Mitarbeiterinnen im Volltext gescreent und ein- bzw. ausgeschlossen. Bei Unklarheiten wurde ein dritter Bewerter (AN) hinzugezogen.

Datenextraktion

Für die Datenextraktion war eine standardisierte Tabelle angedacht, ähnlich der Tabellen der Leitlinien von 2012 (20). Daten zu Studienart, Patienten und Indikation, Details der Behandlung sowie Einschlusskriterien und Baselinedaten der jeweiligen Probandenkohorten und Daten zu den Zielgrößen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Anzahl der Patient mit unerwünschten Ereignissen, Dropout Raten) sowie den dazugehörigen Messzeitpunkten sollten extrahiert werden. Die Datenextraktion wird im Regelfall immer zweifach und unabhängig voneinander durchgeführt und dann abgeglichen.

Bewertung

Die Bewertung der identifizierten Studien erfolgte in der Vergangenheit anhand des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system (1999 – 2012) (23). Um eine konsistente Bewertung und Berichterstattung zu gewährleisten, war eine Bewertung mit denselben Kriterien im Zuge des Leitlinien-Update 2018 vorgesehen (siehe Annex B, SIGN 50. A guideline developer’s handbook (23)).

Tabelle 9: Level of Evidence (=LoE) zur Bewertung der identifizierten Studien

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series

Im ersten Schritt wurde den eingeschlossenen Studien ein Evidenzlevel (siehe Tabelle 9) zugeordnet, welche dann die ‘grades of recommendation’ (siehe Tabelle 10) beeinflusst.

Tabelle 10: Grades of Recommendation (=GoR) zur Bewertung der identifizierten Studien

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Zusätzlich werden RCTs mit dem Cochrane Risk of Bias Assessment tool 2.0 bewertet (32).

Ergebnisse

Die Literatursuche erfolgte am 04.08.2017. Auto-Alerts wurden bis Oktober 2017 gescreent. Die Literaturrecherche ergab 10 120 Treffer. Die Auswahl der Studien nach entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abbildung 2 dargestellt. Nach Ausschluss von 3301 Dubletten wurden 6819 Treffer im Titel/Abstract gescreent, wovon 234 Datenbankeinträge in das Volltext-Screening eingeschlossen worden sind. Keine im Volltext geprüften Einträge/Studien entsprachen den Einschlusskriterien. Es wurden 0 Volltexte eingeschlossen. Die Liste der ausgeschlossenen Volltexte inklusive Ausschlussgrund befindet sich im Anhang 6.

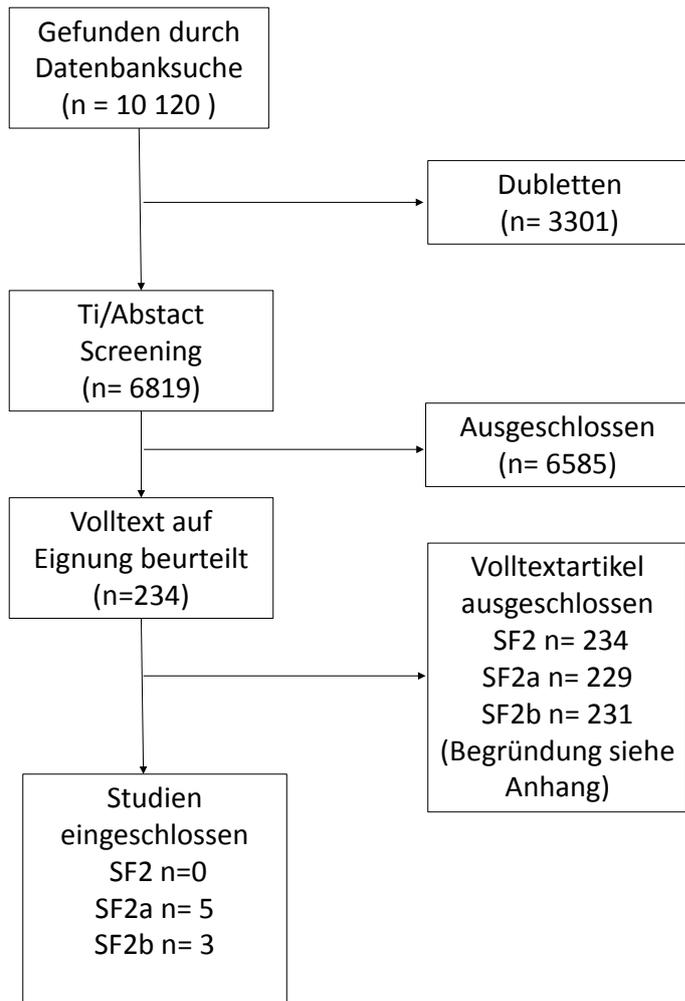


Abbildung 2: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfragen 2, 2a und 2b

Zusammenfassung Schlüsselfrage 2

Es konnten keine Studien eingeschlossen werden.

Auch wenn das Nichtvorhandensein von Studien zu Schlüsselfrage 2 ein wichtiges Ergebnis ist, hat die Leitliniengruppe beschlossen, die Schlüsselfrage anzupassen. Es ergaben sich zwei neue Fragen.

2a: Ist bei Patienten mit invasivem MHK mit N1-Subgruppe oder mit N1 bei mehr als 50 % der Patienten eine Neck Dissection Level I-III einer Neck Dissection Level I-V vorzuziehen?

Die festgelegten PICO- Kriterien waren: Population: Patienten mit einem invasivem MHK N1; Intervention: Neck Dissection Level I-III; Vergleichsintervention: Neck Dissection Level I-V; und die Zielgrößen: Gesamtüberleben (overall survival), progressionsfreies Überleben, Rückfallrate, behandlungsassoziierte Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (Adverse Events).

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden neu festgelegt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 2a

Einschlusskriterien

Invasives MHK

ND bei allen Patienten

N1>50% oder N1-Subgruppe

Publikation ab 2000

Ausschlusskriterien

Fehlender operativer Eingriff

Fallberichte

2b: Ist eine Erweiterung der Ausräumung von Level IV und V bei LK Befall in L IIb oder III gegenüber der Ausräumung nur bis Level III vorzuziehen?

Anhand es PICO- Schema wurden folgende Festlegungen getroffen: Population: Patienten mit einem invasivem MHK, Metastase in Level IIb oder III; Intervention: Neck Dissection Level I-III, Erweiterung zu Level IV und V bei Nachweis von LK-Metastasen; Vergleichsintervention: Keine; sowie die Zielgrößen: Gesamtüberleben (overall survival), progressionsfreies Überleben, Rückfallrate, behandlungsassoziierte Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (Adverse Events).

Auch hier wurden die Ein- und Ausschlusskriterien neu festgelegt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselrage 2b

Einschlusskriterien

Invasives MHK

ND bei allen Patienten

Lymphknotenmetastasen in Level IIb oder III

Publikation ab 2000

Ausschlusskriterien

Keine ND

Fernmetastasierung

Fallberichte

Informationsquellen, Suche & Auswahl der Studien

Da die Suche zur Schlüsselfrage 2 umfassend durchgeführt worden ist, wurden die im Title/Abstract Screening eingeschlossenen Treffer erneut anhand der neu erstellten Ein- und Ausschlusskriterien zweifach und unabhängig gescreent (LK/AN/MZ).

Datenextraktion

Für die Datenextraktion wurde eine standardisierte Tabelle erstellt. Daten zu Studienart, Patienten und Indikation, Details der Behandlung sowie Einschlusskriterien und Baselinedaten der jeweiligen Probandenkohorten und Daten zu den Zielgrößen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Anzahl der Patient mit unerwünschten Ereignissen, Dropout Raten) sowie die dazugehörigen Messzeitpunkte wurden extrahiert. Die Datenextraktion wurde zweifach und unabhängig voneinander durchgeführt (CD, AN; LE, MZ). Diskrepanzen wurden mittels Diskussion gelöst.

Bewertung

Die Bewertung der Studien wurde nach SIGN durchgeführt (siehe oben, sowie Tabelle 9 und Tabelle 10).

Ergebnisse

Von den 10 120 Treffer wurden 234 Einträge im Title/Abstract Screening eingeschlossen. Für die Schlüsselfrage 2a wurden 5 Studien eingeschlossen; für die Schlüsselfrage 2b waren es 3 Studien (Übersicht siehe Anhang 8). Der Studienauswahlprozess für die zwei angepassten Fragen ist ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt.

Zusammenfassung Schlüsselfrage 2a und 2b

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 2a konnten fünf retrospektive Fallserien eingeschlossen werden. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und der stark unterschiedlichen Vergleichsgruppen sind Aussagen zur Überlegenheit der einen oder anderen Vorgehensweise nicht zuverlässig möglich. Grade of Recommendation D

Feng et al (8) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (SND; Level I-III) und „comprehensive“ Neck Dissection (CND; Level I-V). Alle Patienten erhielten eine adjuvante Radiatio. In der N1 SND Subgruppenanalyse überlebten 67,7% der 40 Patienten die folgenden 3 Jahre (3 year disease specific survival rate), in der N1 CND Subgruppe überlebten 72,2% der 31 Patienten die folgenden 3 Jahre. Die 3 Jahreslymphknotenkontrollrate in der pN1 SND Gruppe lag bei 87,1% in der pN1 CND Gruppe bei 94,4%. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Schiff et al (9) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (SND, Level I-III/IV) und radikaler bzw. modifizierter radikaler Neck Dissection (RND; Level I-V). In der N1 Subgruppe erhielten 47 Patienten eine SND und 3 Patienten eine RND. Bei einigen Patienten erfolgte eine adjuvante Radiatio. Es wurden ausschließlich Rückfallraten berichtet. In der N1 SND Gruppe mit Radiatio zeigten sich bei 0/23 Patienten und bei N1 SND ohne Radiatio bei 2/24 Patienten ipsilaterale Lymphknotenmetastasen. In der N1 RND Gruppe mit Radiatio zeigten sich bei 0/2 Patienten und bei N1 RND ohne Radiatio bei 0/1 Patienten ipsilaterale Lymphknotenmetastasen. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Shin et al (10) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (SND; Level I-III) und „comprehensive“ Neck Dissection (CND; Level I-V). In der N1 Subgruppe erhielten 11 Patienten eine SND und 29 ein CND. Eine adjuvante Radiotherapie wurde nach vorgegebenen Kriterien bei entsprechenden Patienten durchgeführt (siehe Tabelle/ keine Unterscheidung bei den Ergebnissen). Eine N1 Subgruppenanalyse liegt ausschließlich für die Regionalrezidivrate vor. Hierbei zeigte sich bei 2/11 Patienten der N1 SND Subgruppen ein Regionalrezidiv, von denen beide verstarben. In der CND Gruppe zeigte sich bei der N1 Subgruppe ein Regional- oder Lokoregionalrezidiv bei 3/29, wovon 2 verstarben. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Liao et al (11) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver (supraomohyodaler) Neckdissektion (SND) und „klassisch radikaler“ bzw. „modifizierter“ Neck Dissection (CND; Level I-V). Focus der Studie war die Bedeutung der „Lymphknotendichte“ als prognostischer Marker bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom mit Neck Dissection und Radiatio. Aus den erhobenen Daten ließen sich Ergebnisse in der N1 Subgruppe für 123 mit einer SND und für 28 mit einer CND extrahieren. Es wurde eine 5 Jahresgesamtüberlebensrate von 51% und krankheitsbezogen von 70% für die N1 SND Gruppe berichtet, für die N1 CND Gruppe ergaben sich 5 Jahresgesamtüberlebensraten von 68% und krankheitsbezogen von 81%. Die krankheitsfreie

Überlebenszeit nach 5 Jahren betrug für die N1 SND Gruppe 64% und für die N1 CND Gruppe 77%. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Liang et al (12) publizierten einen Vergleich basierend auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zwischen selektiver Neck Dissection (SND; Level I-III/IV) und „comprehensive“ Neck Dissection (CND; Level I-V). Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Radiatio. Angaben zur N1 Subgruppe wurden nicht gemacht, allerdings umfassten beide Gruppe mehr als 50% Patienten mit N1, so dass die Studie eingeschlossen wurde. Es wurde eine krankheitsbezogene 3 Jahresüberlebensrate in der SND Gruppe von 72,7% und in der CND Gruppe von 82,1% berichtet. Die 3 Jahreslymphknotenkontrollrate lag in der SND Gruppe bei 81,8% und in der CND Gruppe bei 91,7%. In der SND Gruppen starben 3/12 Patienten an den Folgen des Primärtumors, in der CND Gruppe waren es 4/25 Patienten. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 2b konnte nur eine Fallserie von Koerdt et al (13) eingeschlossen werden, die genau der Fragestellung entspricht. Diese berichtet jedoch ausschließlich die Häufigkeiten des Auffindens von Metastasen in Level IV bis V bei N1 in Level I-III. Daten zu Mortalität und Morbidität wurden nicht berichtet. Grade of Recommendation D

Daten, die unterstützend für den Themenkomplex berücksichtigt werden können, wurden in einer RCT von D’Cruz (14) und in einer Fallserie von Hao (15) identifiziert.

Koerdt et al (13) publizierten eine prospektive Fallserie (n= 112 Patienten) ohne Vergleichsgruppe zur Erfassung der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Level IV und V bei intraoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen in Level I bis III bei Patienten mit histologisch gesichertem oralem Plattenepithelkarzinom. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der supraomohyoid Neck Dissection „SOHND“ wurde auf eine ipsilaterale modifizierte, radikale Neck Dissection und eine kontralaterale „SOHND“ erweitert. 47 der 112 eingeschlossenen Patienten zeigten histologisch Lymphknotenmetastasen, davon in Level Ia 4,7%, Level Ib 34,6%, Level IIa 15%, Level IIb 12,6% und Level III 32,3%. Besonders interessant an der durchgeführten Fallserie ist, dass kein Nachweis von Metastasen in Level IV und V bei Erweiterung auf eine MRND bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen in Level I-III gelang. Bei 3 Patienten mit klinisch N0, aber pN+ in der initialen SOHND, zeigten sich nach Erweiterung auf die kontralaterale SOHND LK-Metastasen. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

D’Cruz et al (14) publizierten eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (n=496) zum Vergleich einer elektiven Neck Dissection bei Diagnosestellung mit einer therapeutischen Neck Dissection bei Nachweis von Metastasen bei Patienten mit lateralisierendem T1/T2-Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Von insgesamt 496 randomisierten Patienten erhielten 243 eine elektive Neck Dissection (END; Level I-III). Bei intraoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgte die Erweiterung auf eine modifizierte, radikale Neck Dissection (Level I-V). 253 Patienten erhielten eine therapeutische Neck Dissection (TND) in Form einer modifizierten, radikalen Neck Dissection (Level I-V) nur im Falle von klinischem und/ oder sonografischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Die 3-Jahresüberlebensrate der END-Gruppe lag bei 80%, die der TND-Gruppe bei 67,5%. Das

krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren lag in der END-Gruppe bei 69,5%, in der TND-Gruppe bei 45,9%. In der END-Gruppe verstarben 50 der 243 Patienten, in der TND-Gruppe verstarben 79 der 253 Patienten (je ohne Subanalyse der Todesursache). Unerwünschte Ereignisse traten in der END-Gruppe in 6,6% der Fälle, in der TND-Gruppe in 3,6% auf. Rezidive erlitten 81/243 (33,3%) Patienten der END-Gruppe und 146/253 (57,7%) Patienten der TND-Gruppe. Die Rekrutierung der Studie wurde vorzeitig aufgrund der Überlegenheit der END-Gruppe beendet. Anhand des Risk of Bias-Assessment-Tools 2.0 wurde die Studie mit einem Verzerrungsrisiko „some concerns (einige Bedenken)“ eingestuft. Begründet ist dies v. a. in der unzureichenden Berichterstattung und der fehlenden Verblindung (Details auf Anfrage).

Hao et al (15) publizierten eine Fallserie (n=140) ohne Vergleichsgruppe von Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle bei klinisch negativen Halslymphknoten. Die Studie liefert nur sehr eingeschränkt relevante Daten zur Schlüsselfrage. Von den 140 mittels „supraomohyoidaler“ Neck Dissection operierten Patienten zeigte sich in 34 Fällen okkulte zervikale Metastasen im histologischen Schnellschnitt. Level of Evidence 3, indirekte Evidenz, historische unkontrollierte Fallserie

8. Frage 3: Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection (ND), auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (ND versus wait and see unter Bildgebung)

Auch die dritte Frage wurde in das PICO-Format gebracht: Population: Patienten mit invasivem MHK cT1 des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz) mit cN0; Intervention: Selektive/ radikale Neck Dissection/ WLK-Biopsie; Vergleichsintervention: Keine OP, „Wait and Watch“ bei jeglicher Art der Nachsorge; und die Zielgrößen: Gesamtüberleben (overall survival), progressionsfreies Überleben, Rückfallrate, behandlungsassoziierte Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (adverse Events).

Informationsquellen und Suche

Es wurde eine elektronische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase Ovid, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present und CENTRAL durchgeführt. Die Suchstrategie ist im Anhang 3 hinterlegt (Strategie deckt Frage 1-3). Die Suche wurde auf ab 1998 AND humans beschränkt (siehe Anhang 4).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden a priori festgelegt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 3

Einschlusskriterien

Invasives MHK des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz)

cN0

cT1

Publikation ab 2000

Ausschlusskriterien

T3/T4

>cN0

Fernmetastasierung

Auswahl der Studien

Die gefundenen Treffer wurden mit Endnote (Version X7) verwaltet. Alle identifizierten Treffer wurden von zwei unabhängigen Mitarbeiterinnen (LK/AN/MZ) im Titel und Abstract entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Die im Screening eingeschlossenen Publikationen wurden im Volltext wiederum von Beiden (LK/AN/MZ) angesehen, woraufhin

über Ein- oder Ausschluss unabhängig voneinander entschieden werden konnte. Bei Unklarheiten wurde AN hinzugezogen.

Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde anhand einer standardisierte Tabelle zweifach und unabhängig durchgeführt (AN, LE). Daten zu Studienart, Patienten und Indikation, Details der Behandlung sowie Einschlusskriterien und Baselinedaten der jeweiligen Probandenkohorten und Daten zu den Zielgrößen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Anzahl der Patient mit unerwünschten Ereignissen, Dropout Raten) sowie die dazugehörigen Messzeitpunkte wurden extrahiert.

Bewertung

Die Bewertung der Studien wurde nach SIGN durchgeführt (siehe oben, sowie Tabelle 9 und Tabelle 10).

Ergebnisse

Die Literatursuche erfolgte am 04.08.2017. Autoalerts wurden bis 01.10.2017 gescreent. Da für die Schlüsselfragen 1 bis 3 gemeinsam gesucht wurden, ergab sich auch hier eine Treffermenge von 10 120. Der Studienauswahlprozess ist in Abbildung 3 dargestellt. Im Volltextscreening wurden 2 Studien eingeschlossen ((17); (18)). Die Liste der ausgeschlossene Volltexte befindet sich im Anhang 7.

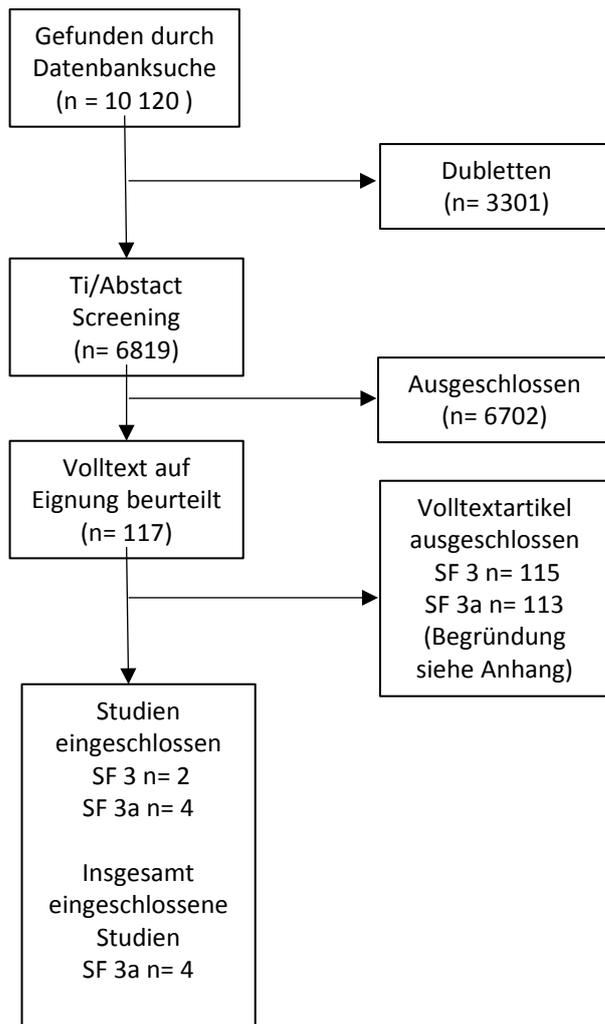


Abbildung 3: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfragen 3 und 3a

Zusammenfassung Schlüsselfrage 3

Aufgrund der wenigen vorhandenen Studien hat die Leitliniengruppe entschieden, die Schlüsselfrage 3 um cT2 zu erweitern.

3a: Besteht beim cT1/cT2 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (ND versus wait and see unter Bildgebung)

Das PICO- Schema wurde folgendermaßen angepasst (Änderungen fett hervorgehoben)
 Population: Patienten mit invasivem MHK cT1/**cT2** des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz) mit cN0; Intervention: Selektive/ radikale Neck Dissection/ WLK-Biopsie; Vergleichsintervention: Keine OP, „Wait and Watch“ bei jeglicher Art der Nachsorge; und die Zielgrößen: Gesamtüberleben (overall survival), progressionsfreies Überleben, Rückfallrate, behandlungsassoziierte Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (adverse Events).

Auswahl der Studien, Datenextraktion und Bewertung

Es wurden die unter 8. beschriebenen Methoden zu Auswahl der Studien, der Datenextraktion und der Bewertung beibehalten. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden angepasst und die unter 8. gefundenen 117 Volltexte wurden erneut zweifach und unabhängig durch zwei Mitarbeiterinnen (LE/MZ/AN) gescreent.

Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien zur erweiterten Schlüsselfrage 3a.

Einschlusskriterien

Invasives MHK des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz)

cN0

cT1/cT2

Publikation ab 2000

Ausschlusskriterien

T3/T4

>cN0

Fernmetastasierung

Ergebnisse

Das erneute Screening der Volltexte lieferte zwei weitere Studien (siehe Abbildung 3: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfragen 3 und 3a). Insgesamt wurden vier Studien eingeschlossen (siehe Anhang 7).

Zusammenfassung Schlüsselfrage 3a

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 3a konnten vier retrospektive Fallserien eingeschlossen werden. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und der stark unterschiedlichen Vergleichsgruppen sind Aussagen zur Überlegenheit der einen oder anderen Vorgehensweise nur sehr eingeschränkt möglich. Grade of Recommendation D

Beltramini et al (16) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=65) zur Bestimmung der Inzidenz zervikaler Metastasen und Beurteilung der Notwendigkeit einer elektiven Neck Dissection bei Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers. In der T1/T2 Subgruppe (n = 5) mit Neck Dissection zeigte sich bei keinem Patienten in Rezidiv, wohingegen in der „Wait and Watch“ Gruppe 2 von 15 Patienten ein Rezidiv erlitten. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Feng et al (17) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=129) zum Vergleich der elektiven Neck Dissection versus „Wait and Watch“ bei Plattenepithelkarzinomen der maxillären Gingiva und des maxillären Alveolarfortsatzes bei klinisch fehlendem Anhalt für positive Halslymphknoten (cN0). In der END-Gruppe waren T1 n=5 und T2 n=18 Patienten. In der „Wait and Watch“ Vergleichsgruppe wurden T1 n=22 und T2 n=21 Patienten behandelt. Die 5 Jahresüberlebensrate der T1-Subgruppe (T2 wurde nicht separat berichtet) der END-Gruppe ist 100%, in der „Wait and Watch“ Gruppe lag die 5 Jahresüberlebensrate der T1-Subgruppe bei 87,5%, eine T2-Subgruppenanalyse lag ebenfalls nicht vor. Okkulte Metastasen in der initialen Neck Dissection ließen sich in der T1-Subgruppe der Interventionsgruppe in 2/5 Fällen nachweisen (N1 n = 1, N2b n = 1) und in der T2-Subgruppe bei 3/18 Patienten (N1 = 2, N2b = 1). Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Poeschl et al (18) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=74) zum Vergleich der elektiven Neck Dissection versus „Wait and Watch“ bei Plattenepithelkarzinom im Bereich der Maxilla und klinisch negativen Halslymphknoten (cN0). In der Interventionsgruppe (n=36) wurde eine elektive Neck Dissection Level I bis III ipsilateral (END) durchgeführt. Es befanden sich T1 n=2 und T2 n=3 Patienten in dieser Gruppe. In der „Wait and Watch“ Gruppe (n=38) wurden T1 n=8 und T2 n=9 Patienten eingeschlossen. Das Gesamtüberleben der T1- und T2-Subgruppe in der END- als auch in der „Wait and Watch“ Gruppe lag bei 100%. Die Krankheits-assoziierte Mortalität der T1- und T2-Subgruppen in der Interventions- und Vergleichsgruppe lag bei 0%. Es konnten in der T1/T2-Subgruppe der END-Gruppe keine okkulten Metastasen nachgewiesen werden. Ebenso gab es weder in der END- noch in der „Wait and Watch“ Gruppe Metastasen in den analysierten T1/T2-Subgruppen. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

Givi et al (19) publizierten eine retrospektive Fallserie (n=199) in der eine elektiven Neck Dissection (Level I-III) gegen über eines „Wait and Watch“ Vorgehens verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom (maxillärer Alveolarfortsatz und harter Gaumen) mit klinisch unauffälligen Halslymphknoten. Die Studie liefert nur sehr eingeschränkt für die Schlüsselfrage relevante Informationen über die

Identifikation von okkulten Metastasen in der cN0 Population, die initial eine ND erhielt. Hier wurden in der T1 Gruppe bei 2 von 8 und in der T2 Gruppe bei 4/19 Patienten klinisch okkulte Metastasen in der histologischen Aufarbeitung gefunden. Level of Evidence 3, Fallserie mit hohem Verzerrungsrisiko

9. Frage 4: Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms Stadium T3/4 Nx M0?

Das im Vorfeld erarbeitete PICOS-Schema für die Schlüsselfrage 4 lautet: Population: Patienten mit invasivem MHK T3/T4 Nx M0; Intervention: Operation (OP) und folgend adjuvante Radiochemotherapie; Vergleichsintervention: Radiochemotherapie und folgend OP oder Radiochemotherapie, folgend OP und adjuvante Radiotherapie (Aufsättigung); Zielgrößen: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Morbidität, Mortalität.

Informationsquellen und Suche

Wir führten eine elektronische Literaturrecherche in den Datenbanken Ovid Embase (1974 to 2017 Week 31), Ovid MEDLINE(R) (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations), Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present) und CENTRAL durch. Die entwickelte Suchstrategie deckte die Schlüsselfragen 4 und 5 ab (siehe Anhang 4: Suchstrategie für Frage 4 und 5 exemplarisch in MEDLINE Ovid). Die Suche wurde zeitlich eingeschränkt (ab 1994) und auf *humans* begrenzt. Zudem wurde der SIGN-Filter für RCTs benutzt (27).

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 15: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 4.

Einschlusskriterien

MHK T3/T4 Nx M0

OP

Radiochemotherapie neoadjuvant/adjuvant

Publikation ab 1994

RCT

Ausschlusskriterien

T1/T2

Fernmetastasierung

Neoadjuvant isolierte Radiotherapie

Induktionschemotherapie

Auswahl der Studien

Die gefundenen Treffer wurden mit Endnote (Version X7) verwaltet. Die identifizierten Publikationen wurden von zwei unabhängigen Mitarbeiterinnen (LE/LK/AN) im Titel und Abstract entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Die im Screening passenden Publikationen wurden von beiden Mitarbeiterinnen im Volltext studiert und danach wurde

über Ein- oder Ausschluss unabhängig voneinander entschieden. Eine Drittmeinung (AN, MZ) wurde bei Unstimmigkeiten eingeholt.

Datenextraktion

Analog zu der Datenextraktion der eingeschlossenen Studien für die Schlüsselfragen 4 und 5 wurde eine standardisierte Datenextraktionstabelle erstellt. Daten zu Studienart, Patienten und Indikation, Details der Behandlung sowie Einschlusskriterien und Baselinedaten der jeweiligen Probandenkohorten und Daten zu den Zielgrößen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Anzahl der Patient mit unerwünschten Ereignissen, Dropout Raten) sowie die dazugehörigen Messzeitpunkte sollten extrahiert werden. Die Datenextraktion wird im Regelfall immer zweifach und unabhängig voneinander durchgeführt und dann abgeglichen.

Bewertung

Die SIGN-Kriterien waren für die Bewertung vorgesehen (siehe Tabelle 9: Level of Evidence (=LoE) zur Bewertung der identifizierten Studien in Tabelle 9 und Tabelle 10).

Ergebnisse:

Die Literatursuche erfolgte am 27.09.2017 in den Datenbanken Embase Ovid und MEDLINE Ovid. Am 01.10.2017 erfolgte die Literatursuche in CENTRAL. Die Literaturrecherche ergab 5966 Treffer. Die Auswahl der Studien nach entsprechenden Ein-und Ausschlusskriterien ist in der folgenden Abbildung 4 dargestellt. Es wurden 0 Volltexte eingeschlossen.

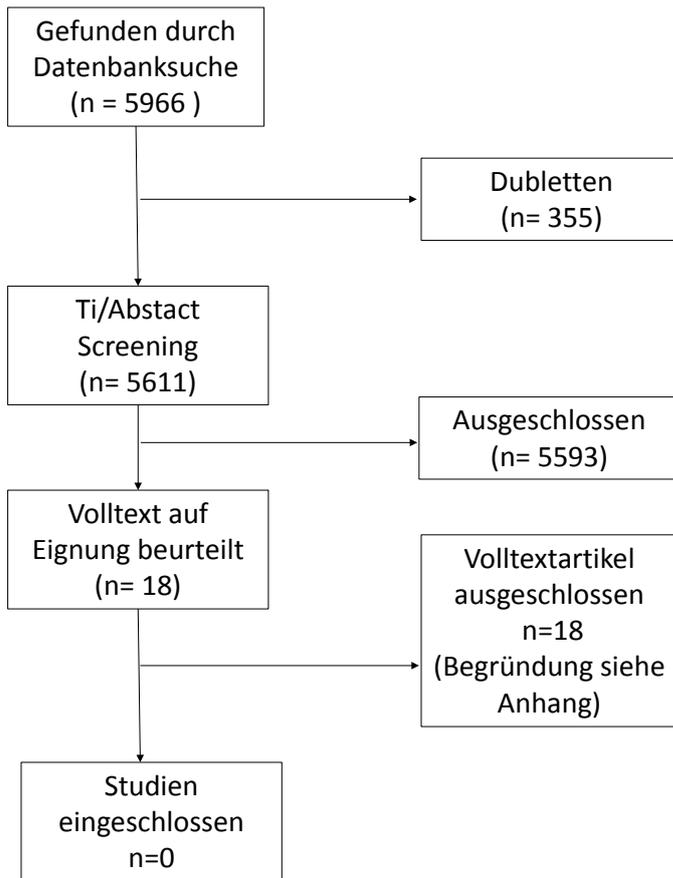


Abbildung 4: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfrage 4

Zusammenfassung Schlüsselfrage 4

Es konnten keine Studien eingeschlossen werden.

10. Frage 5: Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?

Das im Vorfeld erarbeitet PICOS-Schema für die Schlüsselfrage 5 lautet: Population: Patienten mit invasivem MHK pT1/pT2 N1 (in Level I-III) (ECE-) R0 M0; Intervention: Operation (OP) und Neck Dissection; Vergleichsintervention: OP und Neck Dissection sowie adjuvante Radiotherapie; Zielgrößen: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Morbidität, Mortalität.

Informationsquellen und Suche

Wir führten eine elektronische Literaturrecherche in den Datenbanken Ovid Embase (1974 to 2017 Week 31), Ovid MEDLINE(R) (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations), Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present) und CENTRAL durch. Die Suche für die Schlüsselfrage 4 und 5 wurde kombiniert (siehe oben bzw. Anhang 4: Suchstrategie für Frage 4 und 5 exemplarisch in MEDLINE Ovid).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die im Vorfeld festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Ein- und Ausschlusskriterien zur Schlüsselfrage 5.

Einschlusskriterien

MHK pT1/2 pN1 R0 M0

OP + ND

RCT

Publikation ab 1994

Ausschlusskriterien

N0

Auswahl der Studien

Alle Treffer der Literatursuche wurden zweifach und unabhängig jeweils von zwei Mitarbeiter/innen (LE, LK/AN) anhand der Ein- und Ausschlusskriterien im 1. Schritt im Title/Abstract gescreent. Alle hier eingeschlossenen Treffer wurden im 2. Schritt im Volltext anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zweifach und getrennt evaluiert und entweder ein – oder ausgeschlossen. Gab es im 2. Schritt Diskrepanzen so wurde ein dritter Methodiker involviert.

Datenextraktion

Es wurde eine standardisierte Datenextraktionstabelle erstellt. Analog zu den Schlüsselfragen 2-4 sollten Daten zu Studienart, Patienten und Indikation, Details der Behandlung sowie

Einschlusskriterien und Baselinedaten der jeweiligen Probandenkohorten, und Daten zu den Zielgrößen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Rückfallrate, Anzahl der Patient mit unerwünschten Ereignissen, Dropout Raten) sowie die dazugehörigen Messzeitpunkte extrahiert werden. Die Datenextraktion wird im Regelfall immer zweifach und unabhängig voneinander durchgeführt und dann abgeglichen.

Bewertung

Um konsistent zu bleiben, war auch hier wieder eine Bewertung anhand der SIGN-Kriterien vorgesehen (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10, (23)).

Ergebnisse

Die Literatursuche für die Schlüsselfragen 4 und 5 erfolgte in einem Schritt (27.09.2017 in den Datenbanken Embase Ovid und MEDLINE Ovid am 27.09.2017, CENTRAL am 01.10.2017), welche 5966 Treffer ergab. Die Auswahl der Studien nach entsprechenden Ein-und Ausschlusskriterien ist in der folgenden Abbildung 5 dargestellt.

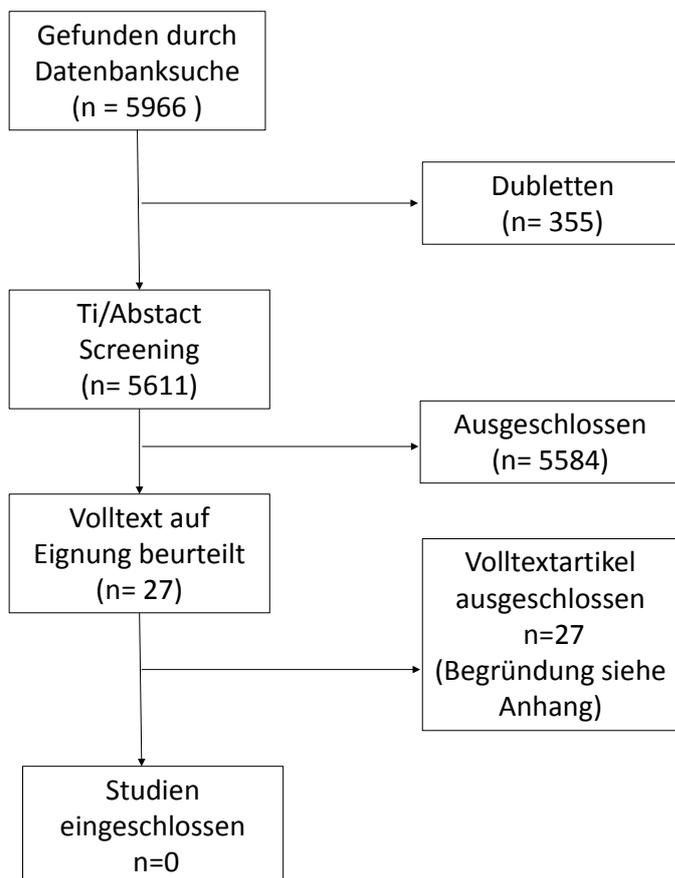


Abbildung 5. Studienauswahlprozess für die Schlüsselfrage 5

Zusammenfassung Schlüsselfrage 5

Es konnten keine Studien eingeschlossen werden.

11. Referenzen:

1. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. PLoS ONE [Electronic Resource]. 2017;12(1):e0170322.
2. Govers TM, Hannink G, Merks MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. Oral Oncology. 2013;49(8):726-32.
3. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, Moro Y, Nagafuji H, Kohno N. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Head and Neck. 2015;37(1):127-33.
4. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishnan S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: A diagnostic meta-analysis. Head and Neck. 2005;27(9):739-47.
5. Lin R, Yan J, Liu W, Fan T, Tang L. The predictive value of cervical lymph node metastasis through sentinel lymph node biopsy in patients with oral cancer: A meta-analysis. Journal of Cancer Research & Therapeutics. 2016;12(Supplement):C256-C9.
6. Alvarez Amezaga J, Barbier Herrero L, Pijoan Del Barrio JI, Martin Rodriguez JC, Romo Simon L, Genolla Subirats J, et al. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. [Spanish]. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. 2007;12(3):201-9.
7. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2013;270(7):2115-22.
8. Feng Z, Gao Y, Niu LX, Peng X, Guo CB. Selective versus comprehensive neck dissection in the treatment of patients with a pathologically node-positive neck with or without microscopic extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2014;43(10):1182-8.
9. Schiff BA, Roberts DB, El-Naggar A, Garden AS, Myers JN. Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2005;131(10):874-8.
10. Shin YS, Koh YW, Kim S-H, Choi EC. Selective Neck Dissection for Clinically Node-Positive Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Yonsei Medical Journal. 2013;54(1):139-44.
11. Liao CT, Hsueh C, Lee LY, Lin CY, Fan KH, Wang HM, et al. Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. Oral Oncol. 2012;48(4):329-36.
12. Liang LZ, Liu XQ, Kong QY, Liao GQ. Selective Versus Comprehensive Neck Dissection in Patients With T1 and T2 Oral Squamous Cell Carcinoma and cN0pN(+) Neck. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2016;74(6):1271-6.
13. Koerdt S, Rockl J, Rommel N, Mucke T, Wolff KD, Kesting MR. Lymph node management in the treatment of oral cancer: Analysis of a standardized approach. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2016;44(10):1737-42.
14. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(6):521-9.
15. Hao SP, Tsang NM. The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma. Oral Oncol. 2002;38(3):309-12.

16. Beltramini GA, Massarelli O, Demarchi M, Copelli C, Cassoni A, Valentini V, et al. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol.* 2012;48(2):97-101.
17. Feng Z, Li JN, Li CZ, Guo CB. Elective neck dissection versus observation for cN0 neck of squamous cell carcinoma primarily located in the maxillary gingiva and alveolar ridge: a retrospective study of 129 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2013;116(5):556-61.
18. Poeschl PW, Seemann R, Czemberek C, Russmueller G, Sulzbacher I, Selzer E, et al. Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2012;48(2):173-8.
19. Givi B, Eskander A, Awad MI, Kong Q, Montero PH, Palmer FL, et al. Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate. *Head & neck.* 2016;38 Suppl 1:E1688-94.
20. Wolff K-D, Follmann M, Nast A. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *Dtsch Arztebl International.* 2012;109(48):829-35.
21. Bikowski K, Budach W, Danker H, Gauler T, Mantey W, Wolff K-D. Mundhöhlenkrebs. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. dDKeVudDKeV, „ editor. Berlin 2014.
22. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2009.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh: NHS Scotland; 2011.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>, editor1. Auflage 2012.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology.* 2009;62(10):1006-12.
26. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology.* 2009;62(10):1013-20.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters 2001-2017 [cited 2017 07.12.2017]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html>.
28. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology.* 2016;69(Supplement C):225-34.
29. The Joanna Briggs Institute. *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2011 edition.* Adelaide: The Joanna Briggs Institute; 2011.
30. Deeks JJ, Takwoingi Y, Leeflang MM, CF D. Use of medical tests. Lesson 1.1: Cochrane Collaboration DTA Online Learning Materials. The Cochrane Collaboration, September 2014. Videocast (31 slides, 29 minutes, sound, colour). Available at <http://training.cochrane.org>. . 2014.
31. McGrath TA, Alabousi M, Skidmore B, Korevaar DA, Bossuyt PMM, Moher D, et al. Recommendations for reporting of systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy: a systematic review. *Systematic Reviews.* 2017;6(1):194.
32. Higgins J, Sterne J, Savović J, Page M, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, editors. *Cochrane Methods Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. Issue 10 (Suppl 1). [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601).: Cochrane; 2016.

12. Anhänge

Anhang 1: Schlüsselfragen mit dazugehörigen PICO, wie in der Kick-off Meeting am 12.06.2017 formuliert bzw. am 27.07.2017 revidiert (Änderungen in Rot) auf einen Blick

Die Originalversion wurde als Grundlage für die Suche nach Leitlinien (siehe 4. Leitlinienrecherche) verwendet. Da diese keine Ergebnisse brachte, wurden die PICOs für den nächsten Schritt – die Suche nach systematischen Reviews (siehe 5. Systematische Recherche nach vorhandenen systematischen Reviews) angepasst. Die Änderungen sind **rot** hervorgehoben.

Frage 1: Spielt der Wächterlymphknoten (SLN) beim PECA der Mundhöhle eine Rolle?

Population

Patienten mit invasivem MHK (Beschränkung auf MHK)

Intervention

WLK-Biopsie

Comparator 1

ND

Outcomes

- ~~Relevante Outcomes zusammenstellen, Relevanz ist zu wichten, Extraktion ausgewählter Efficacy / Safety outcomes u.a. Efficacy~~
 - **Overall survival (primary outcome)**
 - Disease / progression free survival
 - Health related quality of life
 - Tumour recurrence / locoregional recurrence rate
- Safety
 - Treatment related mortality
 - Treatment related morbidity / number of adverse events (mild/moderate/severe)
- Klassische Testgütekriterien
 - Sensitivität
 - Spezifität
 - Reliability

Studydesign

RCT

Time frame

Ab 1998

Frage 2: Ist die modifizierte radikale Neck Dissection bei nachgewiesenem LK-Befall in Level III der selektiven Neck Dissection überlegen?

Konkretisierung: Ist eine zusätzliche Ausräumung von Level IV und V bei LK Befall in L III oder IIb gegenüber der Ausräumung nur bis Level III vorzuziehen?

PICO

Population

Patienten mit invasivem MHK bei denen prä-, intra- oder postoperativ eine singuläre Metastase/ ein singulär positiver Befall von LIIB oder LIII vorliegt

Intervention

~~Ausräumung LIV und LV + adjuvante Rx Ausräumung LI-III + adjuvante Rx~~

Comparator

Comparator Outcomes

- Efficacy
 - Overall survival (primary outcome)
 - Disease / progression free survival
 - Health related quality of life
 - Tumour recurrence / locoregional recurrence rate
- Safety
 - Treatment related mortality
 - Treatment related morbidity / number of adverse events (mild/moderate/severe)

~~Relevante Outcomes zusammenzustellen, Relevanz ist zu wichten, Extraktion ausgewählter Efficacy / Safety outcomes~~

Study - Type

Alles außer Fallbericht

Time frame

Ab 2000

Frage 3: Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur ND, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (ND versus wait and see unter Bildgebung)

PICO

Population

Patienten mit invasivem MHK cT1 des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz) mit cN0

Intervention

Selektive / radikale ND/ WLK-Biopsie

Comparator

Keine OP, "wait and see" bei jeglicher Art der Nachsorge

Outcomes

- Efficacy
 - Overall survival (primary outcome)
 - Disease / progression free survival
 - Health related quality of life
 - Tumour recurrence / locoregional recurrence rate
- Safety
 - Treatment related mortality
 - Treatment related morbidity / number of adverse events (mild/moderate/severe)

~~Relevante Outcomes zusammenzustellen, Relevanz ist zu wichten, Extraktion ausgewählter Efficacy / Safety outcomes~~

Study - Type

Any kind

Time frame

Ab 2000

Frage 4 : Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms?

Konkretisiert: Ist die neoadjuvante Radiochemotherapie oder andere neoadjuvante Therapie der adjuvanten Radiochemotherapie überlegen?

Population

Patienten mit invasivem MHK Stadium T3,T4, N0 (bei geringer Trefferanzahl Erweiterung auf Nx), M0

Intervention + danach-OP

Zuerst Operation dann adjuvante Radiochemotherapie

~~Radiotherapie~~

~~Radiochemotherapie~~

~~Radioimmuntherapie~~

~~Systemtherapie (Chemo, Immun)~~

Comparator

Radiochemotherapie + OP
Radiochemotherapie + OP + RT

Outcomes

- Efficacy
 - Overall survival (primary outcome)
 - Disease / progression free survival
 - Health related quality of life
 - Tumour recurrence / locoregional recurrence rate
- Safety
 - Treatment related mortality
 - Treatment related morbidity / number of adverse events (mild/moderate/severe)

~~Relevante Outcomes zusammenstellen, Relevanz ist zu wichten, Extraktion ausgewählter Efficacy / Safety outcomes (Safety hier relevant?)~~

Study design

RCT

Time frame

Ab 1994

Frage 5: Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie? (Vorhandenes systematisches Review)

Population

Patienten mit invasivem MHK pT1/2 N1 (in level I-III) (ECE-) ROMO

Intervention

OP + ND

Comparator 1

OP + ND + adjuvante Radiotherapie

Outcomes

- Efficacy
 - Overall survival (primary outcome)
 - Disease / progression free survival
 - Health related quality of life
 - Tumour recurrence / locoregional recurrence rate
- Safety
 - Treatment related mortality
 - Treatment related morbidity / number of adverse events (mild/moderate/severe)

Relevante Outcomes zusammenstellen, Relevanz ist zu wichten, Extraktion ausgewählter Efficacy / Safety outcomes

Study design

RCT

Anhang 2: Suchstrategien für systematische Reviews für die Datenbank MEDLINE, Zugang über OvidSP (Stand 31.07.2017)

1.	*"Head and Neck Neoplasms"/
2.	exp mouth neoplasms/
3.	exp maxillary neoplasms/
4.	(hnscc or scchn).tw.
5.	1 or 2 or 3 or 4
6.	(cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or malignan* or adenocarcinoma* or lymphoma* or melanoma* or squamous cell carcinoma or SCC or oncolog* or teratoma).tw.
7.	(oral or intra-oral or intraoral or mouth or oral cavity or lip* or tongue or cheek* or alveolar ridge or alveolar process or gingiv* or gum* or palat* or retromolar or maxilla*).tw.
8.	(mouth adj3 (floor or bottom or roof)).tw.
9.	((oral or buccal or mouth or cheek*) adj3 (mucous membrane or mucosa*)).tw.
10.	7 or 8 or 9
11.	6 adj3 10
12.	5 or 11
13.	Meta-Analysis as Topic/
14.	meta analy\$.tw.
15.	metaanaly\$.tw.
16.	Meta-Analysis/
17.	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
18.	exp Review Literature as Topic/
19.	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20.	cochrane.ab.
21.	embase.ab.
22.	(psychlit or psyclit).ab.
23.	(psychinfo or psycinfo).ab.
24.	(cinahl or cinhal).ab.
25.	science citation index.ab.
26.	bids.ab.
27.	cancerlit.ab.
28.	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29.	reference list\$.ab.
30.	bibliograph\$.ab.
31.	hand-search\$.ab.
32.	relevant journals.ab.
33.	manual search\$.ab.
34.	29 or 30 or 31 or 32 or 33
35.	selection criteria.ab.
36.	data extraction.ab.
37.	35 or 36
38.	Review/
39.	37 and 38
40.	Comment/
41.	Letter/
42.	Editorial/
43.	animal/
44.	human/
45.	43 not (43 and 44)
46.	40 or 41 or 42 or 45
47.	19 or 28 or 34 or 39
48.	47 not 46
49.	12 and 48
50.	limit 49 to yr=2000 -Current

Anhang 3 Suchstrategien für die Suche nach Primärdatenstudien zu den Schlüsselfragen 1 bis 3 (MEDLINE Ovid)

1.	*"Head and Neck Neoplasms"/
2.	exp mouth neoplasms/
3.	exp maxillary neoplasms/
4.	(hnscc or scchn).tw.
5.	1 or 2 or 3 or 4
6.	(cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or malignan* or adenocarcinoma* or lymphoma* or melanoma* or squamous cell carcinoma or SCC or oncolog* or teratoma).tw.
7.	(oral or intra-oral or intraoral or mouth or oral cavity or lip* or tongue or cheek* or alveolar ridge or alveolar process or gingiv* or gum* or palat* or retromolar or maxilla*).tw.
8.	(mouth adj3 (floor or bottom or roof)).tw.
9.	((oral or buccal or mouth or cheek*) adj3 (mucous membrane or mucosa*)).tw.
10.	7 or 8 or 9
11.	6 adj3 10
12.	5 or 11
13.	exp *Sentinel Lymph Node Biopsy/
14.	((sentinel lymph node or sentinel node) adj3 biops*).tw.
15.	exp *Neck Dissection/
16.	(neck adj3 (dissect* or surg*)).tw.
17.	(modified radical* adj3 (dissect* or surg*)).tw.
18.	(selective* adj3 (dissect* or surg*)).tw.
19.	(dissect* adj3 level adj (I or II or III or IV or V or one or two or three or four or five or "1" or "2" or "3" or "4" or "5")).tw.
20.	exp *Watchful Waiting/
21.	watchful wait*.tw.
22.	(watch* adj2 wait*).tw.
23.	(watchful adj2 (observation or surveillance or monitoring)).tw.
24.	(wait* adj2 see*).tw.
25.	(active adj2 (surveillance or monitoring)).tw.
26.	(expectant adj2 (surveillance or monitoring)).tw.
27.	conservative monitoring.tw.
28.	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29.	12 and 28
30.	limit 29 to (yr=1998 -Current and humans)

Anhang 4: Suchstrategie für Frage 4 und 5 exemplarisch in MEDLINE Ovid

1.	**Head and Neck Neoplasms**/
2.	exp mouth neoplasms/ or
3.	exp maxillary neoplasms/
4.	(hnscc or scchn).tw.
5.	1 or 2 or 3 or 4
6.	(cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or malignan* or adenocarcinoma* or lymphoma* or melanoma* or squamous cell carcinoma or oncolog* or teratoma or SCC).tw.
7.	(oral or intra-oral or intraoral or mouth or oral cavity or lip* or tongue or cheek* or alveolar ridge or alveolar process or gingiv* or gum* or palat* or retromolar or maxilla*).tw.
8.	(mouth adj3 (floor or bottom or roof)).tw.
9.	((oral or buccal or mouth or cheek*) adj3 (mucous membrane or mucosa*)).tw.
10.	7 or 8 or 9
11.	6 adj3 10
12.	5 or 11
13.	exp *Chemoradiotherapy/
14.	*Chemotherapy, Adjuvant/
15.	*Neoadjuvant Therapy/
16.	*Radiotherapy/
17.	*Radiotherapy, Adjuvant/
18.	exp *Antineoplastic Agents/
19.	exp *Antineoplastic Protocols/
20.	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
21.	(CRT or chemotherap* or chemoradio* or chemoradia* or RT or radia* or radio* or radia* or antineoplastic protocol* or antineoplastic agent*).tw.
22.	(neoadjuvant or neo-adjuvant or preoperative or pre-operative or induct* or initial or sequential or primary).tw.
23.	(post-operat* or postoperat* or adjuvant).tw.
24.	22 or 23
25.	21 adj3 24
26.	25 or 20
27.	12 and 26
28.	Randomized Controlled Trials as Topic/
29.	randomized controlled trial/
30.	Random Allocation/
31.	Double-Blind Method/
32.	Single Blind Method/
33.	clinical trial/
34.	clinical trial, phase I.pt.
35.	clinical trial, phase II.pt.
36.	clinical trial, phase III.pt.
37.	clinical trial, phase IV.pt.
38.	controlled clinical trial.pt.
39.	randomized controlled trial.pt.
40.	multicenter study.pt.
41.	clinical trial.pt.
42.	exp Clinical Trials as topic/
43.	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42
44.	(clinical adj trial\$).tw.
45.	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tribl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
46.	Placebos/
47.	placebo\$.tw.
48.	randomly allocated.tw.
49.	(allocated adj2 random\$).tw.
50.	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
51.	43 or 50
52.	case report.tw.
53.	letter/
54.	historical article/

55.	52 or 53 or 54
56.	51 not 55
57.	27 and 56
58.	limit 57 to (yr="1994-Current" and humans)

Anhang 5: Ausschlussgründe bezüglich der Primärdatensuche zur Schlüsselfrage 1

Autor/Jahr	Ausschlussgrund
Abdul-Razak, Chung et al. 2017	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Agrawal, Civantos et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ahmed, Moore et al. 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Akmansu, Oguz et al. 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Alex, Sasaki et al. 2000	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Alkureishi, Burak et al. 2009	Keine Originaldaten
Alkureishi, Burak et al. 2009	Keine Originaldaten
Alkureishi, Ross et al. 2010	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Altinyollar, Berberoglu et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Alvarez Amezaga, Barbier Herrero et al. 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Andry, Hamoir et al. 2005	Keine Originaldaten
Anmella, Fraile et al. 2003	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Anonymous 2013	Konferenzabstracte
Arens, Osinga et al. 2003	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Asthana, Deo et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Atula, Hunter et al. 2009	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Atula, Shoaib et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Baek 2011	Konferenzabstract
Barzan, Sulfaro et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Barzan, Sulfaro et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Bell, Markiewicz et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Bellon Guardia, Talavera Rubio et al. 2015	Konferenzabstract
Benateau, Babin et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Benlyazid, Sarini et al. 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Bilde, von Buchwald et al. 2002	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Bilde, von Buchwald et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Bluemel, Herrmann et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Bluemel, Herrmann et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Bluemel, Rubello et al. 2015	Keine Originaldaten
Boonstra, Van Der Vorst et al. 2012	Konferenzabstract
Brogliè, Haerle et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Brogliè, Haile et al. 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Brogliè and Stoeckli 2011	Keine Originaldaten
Bryan and Nieweg 2007	Keine Originaldaten
Burcia, Costes et al. 2010	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Burns, Foster et al. 2009	Kein passender Studientyp (kein RCT)

Byeon, Ban et al. 2015	Konferenzabstrakt
Calabrese, Bruschini et al. 2006	Keine Originaldaten
Cambil Molina, De La Riva et al. 2014	Konferenzabstract
Cammilleri, Lussato et al. 2004	Volltext nicht zu beschaffen
Carlson, Murray et al. 2000	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Carvalho, Rocha et al. 2011	Konferenzabstract
Carvalho, Scapulatempo Neto et al. 2015	Konferenzabstract
Chakera, Drzewiecki et al. 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Chang, Busam et al. 2003	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Chao, Wong et al. 2003	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Chaturvedi, Datta et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Chepeha, Agrawal et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Cheriyian, Wernberg et al. 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Chiesa, Mauri et al. 2000	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Chikamatsu, Kamada et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Chone, Aniteli et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Chone, Magalhaes et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Christensen, Bilde et al. 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Christensen, Juhl et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Christensen, Juhl et al. 2015	Konferenzabstract
Chung, Lee et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Cid and Rosa-Santos 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Civantos, Zitsch et al. 2007	Keine Originaldaten
Civantos, Zitsch et al. 2008	Keine Originaldaten
Civantos, Gomez et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Civantos, Moffat et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Civantos, Stoeckli et al. 2010	Keine Originaldaten
Civantos, Werner et al. 2005	Keine Originaldaten
Civantos, Zitsch et al. 2010	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Cizmarevic, Lanisnik et al. 2011	Konferenzabstract
Cizmarevic and Zargi 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Clark and Shoaib 2007	Keine Originaldaten
Clark, Shoaib et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Collin, Girod et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Cote, Kost et al. 2007	Keine Originaldaten
Coughlin and Resto 2010	Keine Originaldaten
Covarelli, Tomassini et al. 2007	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Crott, Lawson et al. 2016	Keine relevanten Wirksamkeitsdaten
Davis-Malesevich, Goepfert et al. 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)

Davison, Clifton et al. 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
de Bree and de Bree 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
de Bree 2013	Keine Originaldaten
de Bree 2015	Keine Originaldaten
de Bree, Flach et al. 2008	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
de Bree and Leemans 2010	Keine Originaldaten
de Bree and Nieweg 2015	Keine Originaldaten
de Bree, Takes et al. 2015	Keine Originaldaten
De Cicco, Trifiro et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
de Rosa, Lyman et al. 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Den Toom, Bloemena et al. 2017	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Den Toom, Heuveling et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
den Toom, van Schie et al. 2017	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Dengel, More et al. 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Dequanter, Lothaire et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Dequanter, Shahla et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Devaney, Rinaldo et al. 2006	Keine Originaldaten
Doting, De Vries et al. 2006	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Doting, Hoekstra et al. 2002	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Dunne, Jungclas et al. 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Dunne, Kulkens et al. 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Durham, Lowe et al. 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Dwojak and Emerick 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Edkins, Hofmeyr et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Eicher, Clayman et al. 2002	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
El-Sayed, Singer et al. 2005	Keine Originaldaten
Eppsteiner, Swick et al. 2012	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Erman, Collar et al. 2012	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Fan, Zeng et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Fang, Wei et al. 2001	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch) (Chinesisch)
Farmer, Civantos et al. 2013	Konferenzabstract
Farmer, McCall et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Feinstein and Mendelsohn 2015	Konferenzabstract
Ferris and Kraus 2012	Keine Originaldaten
Flach, Bloemena et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Frerich, Forster et al. 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT)

Fritsch, Cunningham et al. 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Frontado, Brouwer et al. 2013	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Fujisawa, Nakamura et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Gallegos-Hernandez 2006	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Garrel, Dromard et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Garrel, Poissonnet et al. 2017	Keine Originaldaten
Giudice, Leuzzi et al. 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Goda, Ichinakashiro et al. 2017	Konferenzabstract
Goda, Nakashiro et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Goda, Nakashiro et al. 2012	Konferenzabstract
Gomez-Pedraza, Herrera-Guerrero et al. 2012	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Green, Blythe et al. 2016	Keine Originaldaten
Greenstein, McMahon et al. 2015	Konferenzabstract
Grotz, Puig et al. 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Guelfucci, Cammilleri et al. 2003	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Gurney, Schilling et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hafstrom, Romell et al. 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Hamakawa, Goda et al. 2017	Konferenzabstract
Harris, Bailey et al. 2005	Keine Originaldaten
Hart, Nasser et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hasegawa, Terada et al. 2011	Konferenzabstract
Hayashi, Furukawa et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hayashi, Furukawa et al. 2010	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Hernando, Villarreal et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hernando, Villarreal et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hilland, Gemmell et al. 2014	Konferenzabstract
Hiraki, Fukuma et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hislop, Maciver et al. 2017	Konferenzabstract
Hoft, Maune et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hokkam, Goma et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Honda, Ishiyama et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hornstra, Alkureishi et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hyde, Prvulovich et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Hyde, Prvulovich et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ikram, Akhtar et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ionna, Chiesa et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Iwai, Maegawa et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Jaber, Clark et al. 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Jansen, Koops et al. 2000	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw.

	keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Jeong, Baek et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Jin, McMasters et al. 2006	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Kaczmarczyk, Kubiak et al. 2012	Konferenzabstract
Kano and Matsuzuka 2004	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Kelly, Fogarty et al. 2009	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Keski-Santti, Kontio et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Khalil, Elaffandi et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Khunteta 2017	Konferenzabstract
Klop, Veenstra et al. 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Koch, Choti et al. 1998	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kogashiwa, Sato et al. 2014	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Kohnno, Ohno et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kokoska, Olson et al. 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Kontio, Leivo et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Koskivuo, Kinnunen et al. 2009	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Kosuda, Kusano et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kovács, Walenzik et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kovacs, Landes et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kovacs, Stefenelli et al. 2009	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kovacs, Walenzik et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Kupferman, Kubik et al. 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Kuriakose and Trivedi 2009	Keine Originaldaten
Lai, Agrawal et al. 2013	Konferenzabstract
Lai, Williams et al. 2012	Konferenzabstract
Lee, Huynh et al. 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Lentsch and McMasters 2003	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Leong 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Leusink, van Es et al. 2012	Keine Originaldaten
Liao, Hsu et al. 2016	Keine Originaldaten
Lin, Kashani-Sabet et al. 2005	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Lin, Yan et al. 2016	Keine Originaldaten
Liu, Wang et al. 2013	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Liu, Wang et al. 2017	Keine Originaldaten
Liu, Qi et al. 2004	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Liu, Bai et al. 2012	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Lobeek, Weijs et al. 2016	Konferenzabstract
Lopez Molla, Amoros Sebastia et al.	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)

2003

Lopez Molla, Ferrer Ramirez et al.2005	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Maccauro, Villano et al. 2005	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
MacNeill, Ghazarian et al. 2005	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Maffioli, Belli et al. 2000	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Mamelle, Temam et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Manasterski and Szyfter 2001	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Manca, Volterrani et al. 2015	Keine Originaldaten
Mandapathil, Teymoortash et al. 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Manola, Aversa et al. 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Matsuzuka, Miura et al. 2011	Volltext nicht zu beschaffen
Matsuzuka, Suzuki et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Matsuzuka, Suzuki et al. 2015	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Mayoral, Paredes et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Medina-Franco, Beenken et al. 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Meerwein, Sekine et al. 2017	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Megias, Hernando et al. 2013	Konferenzabstract, conference abs
Mehrabibahar, Forghani et al. 2010	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Melkane, Mamelle et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Meyer, Mohrle et al. 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Mielcarek-Kuchta, Szyfter et al. 2005	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Milenovic, Virag et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Miller, Vetto et al. 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Mira, Benazzo et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Miura, Hirakawa et al. 2017	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Mohebati, Ganly et al. 2012	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Monroe and Gross 2012	Keine Originaldaten
Monroe and Lai 2014	Keine Originaldaten
Monroe, Myers et al. 2013	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Monroe, Pattisapu et al. 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Moreci, Ialuna et al. 2010	Konferenzabstract
Moreno, Moreno et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Mozzillo, Chiesa et al. 2001	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Mozzillo, Chiesa et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Mrzena, Betka et al. 2005	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Mrzena, Betka et al. 2006	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Murase, Tanaka et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)

Murer, Huber et al. 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Nakamura, Kogashiwa et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Nakamura, Fujisawa et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Negishi, Nakasone et al. 2005	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Nieuwenhuis, van der Waal et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Niu, Feng et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Nouri, Rivas et al. 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Novakova and Keprtova 2007	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
O'Connor, Pezier et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ohsako 2012	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Paganelli, De Cicco et al. 2000	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Paleri, Rees et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Panareo, Malagutti et al. 2016	Konferenzabstract
Pastore, Turetta et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Patel, Newlands et al. 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Patel, Coit et al. 2002	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Pattani and Califano 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Patuzzo, Maurichi et al. 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Payoux, Dekeister et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Pedersen, Jensen et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Peng, Wang et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Peng, Zeng et al. 2004	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Peng, Zeng et al. 2003	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Penicaud, Cammilleri et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Penicaud, Cammilleri et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Pezier, Nixon et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Pitman 2005	Keine Originaldaten
Pitman, Ferlito et al. 2003	Keine Originaldaten
Pitman, Johnson et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Pitman, Johnson et al. 1998	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Poissonnet, Sudaka et al. 2009	Keine Originaldaten
Poli, Massarelli et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Popescu, Nicolaescu et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Postow, Hamid et al. 2012	Keine Originaldaten
Quemard-Barrali, Floret et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Radkani, Mesko et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ramamurthy, Kottayasamy Seenivasagam et al. 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Relic, Aletsee et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ricard, Sessiecq et al. 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Rigual, Douglas et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)

Rigual, Loree et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Rigual and Wiseman 2004	Keine Originaldaten
Roche, Duvernay et al. 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Rodriguez Martinez De Llano, Candal Casado et al. 2010	Konferenzabstract
Romanov, Odzharova et al. 2007	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Ross 2004	Keine Originaldaten
Ross, Shoaib et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ross and Shoaib 2005	Keine Originaldaten
Ross, Shoaib et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ross, Soutar et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ross, Soutar et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Ross, Soutar et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Roy, Whitfield et al. 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Sabate-Llobera, Benitez Segura et al. 2011	Konferenzabstract
Saez Barba and Mazarro 2013	Konferenzabstract
Sagheb, Rahimi-Nedjat et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Salazar-Fernandez, Gallana-Alvarez et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Saltman, Ganly et al. 2010	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Samaiya, Goyal et al. 2012	Konferenzabstract
Samaiya, Goyal et al. 2011	Konferenzabstract
Samant 2014	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Samant and Robbins 2003	Keine Originaldaten
Santaolalla, Sanchez et al. 2009	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Schiefke, Akdemir et al. 2009	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Schilling, Corrado et al. 2015	Keine Originaldaten
Schilling, Gurney et al. 2011	Konferenzabstract
Schilling and McGurk 2012	Konferenzabstract
Schilling and McGurk 2013	Konferenzabstract
Schilling, Stoeckli et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Schmalbach and Bradford 2015	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Schmalbach, Lowe et al. 2005	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Schmalbach, Nussenbaum et al. 2003	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Schwipper 2000	Keine Originaldaten
Seim, Wright et al. 2016	Keine Originaldaten
Sen, Basut et al. 2012	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Shellenberger 2006	Keine Originaldaten
Shivakumar, Vipin et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Shnayder, Weed et al. 2008	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Shoaib and Soutar 2001	Keine Originaldaten

Shoab, Soutar et al. 2001	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Shoab, Soutar et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Shoab, Soutar et al. 1999	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Shpitzer, Segal et al. 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Sieira-Gil, Paredes et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Silberstein, Sofrin et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Singh, Pandey et al. 2011	Konferenzabstract
Skouteris and Marti 2011	Konferenzabstract
Sloan 2009	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Smith, Cunningham et al. 2012	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Stadelmann, Cobbins et al. 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Starek, Koranda et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Stefanicka, Profant et al. 2010	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Stoekli 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Stoekli, Alkureishi et al. 2009	Keine Originaldaten
Stoekli and Broglie 2011	Keine Originaldaten
Stoekli and Broglie 2012	Keine Originaldaten
Stoekli, Huebner et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Stoekli, Pfaltz et al. 2005	Keine Originaldaten
Stoekli, Steinert et al. 2001	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Swanson and Sinha 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Takeda, Akimoto et al. 2013	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Tartaglione, Potenza et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Tartaglione, Rubello et al. 2017	Keine Originaldaten
Tartaglione, Stoekli et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Taylor, Wahl et al. 2001	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Teltzrow, Osinga et al. 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT), not Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Terada, Hasegawa et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Terada, Hasegawa et al. 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Terada, Hasegawa et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Thompson, St John et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT), meta-analysis
Thomsen, Sorensen et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Thomsen, Sorensen et al. 2005	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Tuncer, Ozdemir et al. 2008	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Valdes Olmos, Vermeeren et al. 2009	Keine Originaldaten
van den Berg, Brouwer et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Van Den Berg, Brouwer et al. 2012	Konferenzabstract
Van Den Berg, Brouwer et al. 2012	Konferenzabstract
van der Linden, Flach et al. 2016	Kein passender Studientyp (kein RCT)
van der Vorst, Schaafsma et al. 2013	Kein passender Studientyp (kein RCT)

Van Der Vorst, Schaafsma et al. 2012	Konferenzabstract
Vigili, Tartaglione et al. 2012	Konferenzabstract
Vigili, Tartaglione et al. 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Vishnoi, Kumar et al. 2015	Konferenzabstract
Vogl and Bisdas 2007	Keine Originaldaten
von Buchwald, Bilde et al. 2002	Keine Originaldaten
Vorburger, Broglie et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Wagner, Schicho et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT), not accuracy of SNB assessed but of imaging
Wagner, Park et al. 2000	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Wakui, Doi et al. 2014	Konferenzabstract
Wakui, Hakata et al. 2014	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Wallace, Kim et al. 2014	Konferenzabstract
Wang, Guo et al. 2007	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Wein, Winkle et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Wenzel, Sagowski et al. 2003	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Werner, Dunne et al. 2004	Keine Originaldaten
Werner, Dunne et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Werner, Dunne et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Werner, Dunne et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Werner, Sapundzhiev et al. 2004	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Wiseman, Loree et al. 2002	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Woolgar, Ferlito et al. 2011	Keine Originaldaten
Yamada, Kawaguchi et al. 2007	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Yamauchi, Kogashiwa et al. 2015	Kein passender Studientyp (kein RCT), meta-analysis
Yang, Zhou et al. 2015	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch) (Chinese)
Yen, Lee et al. 2006	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Yoshimoto 2011	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Yoshimoto, Hasegawa et al. 2012	Kein passender Studientyp (kein RCT)
Zambo, Koppan et al. 2002	Keine Originaldaten
Zhang 2014	Keine Originaldaten
Zitsch, Todd et al. 2000	Kein passender Studientyp (kein RCT)

Anhang 6: Ausschlussgründe bezüglich der Primärdatensuche zur Schlüsselfrage 2 (für 2a und 2b wurden einige der Texte eingeschlossen, siehe oben)

Autor / Jahr	Ausschlussgrund
Agarwal, Akali, & Sarin, 2017	Falsche Intervention/Comparator (alle Patienten bekommen Ia-IV ND)
Ahlberg et al., 2012	Falsche Intervention/Comparator (SNB (I-III bei NO/ ‚manche‘ N1 vs. MRND (I-V bei ‚höheren N-Stadien‘))
Ahmed, Akhtar, Khan, Ajmai, & Usman, 2008	Falsche Intervention/Comparator (alle Patienten erhalten MRND (I-V))
Ahmed et al., 2007	Falsche Intervention/Comparator (alle Patienten erhalten MRND (I-V))
Akhtar, Ikram, & Ghaffar, 2007	Falsche Intervention/Comparator (alle Patienten erhalten MRND (I-V))
Aksoy et al., 2010	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Alkhalil, Smajilagic, & Redzic, 2007	Falsche Intervention/Comparator (Patienten erhalten SOHND (I-III) oder ‚funktionelle ND‘ (I-V), jedoch kein Vergleich)
Al-Rajhi et al., 2002	Falsche Intervention/Comparator (MRND (levels not specified) vs. elektive RT vs. WW)
Amar, Franzi, Curioni, Rapoport, & Cervantes, 2004	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Ambrosch, Kron, Pradier, & Steiner, 2001	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND (I-III))
American-Society-of-Clinical-Oncology, 2015	Konferenzproceeding
Amit et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (END (ipsilaterat immer I-V) vs. keine ND)
Amit et al., 2013	Falsche Intervention (Alle Patienten erhalten eine ND (I-III, I-IV oder I-V), kein Vergleich)
Andersen et al., 2002	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND (I-III))
Antonio et al., 2008	Falsche Studienpopulation (N1-Stadium, jedoch nicht IIb oder III)
Asakage, 2011	Konferenzabstrakt
M. Bajwa et al., 2011	Konferenzabstrakt
M. S. Bajwa et al., 2011	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Balasubramanian et al., 2011	Konferenzabstrakt
Baredes & Cohen, 2004	Keine Originaldaten
Bartella et al., 2016	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-IV))
Barzan et al., 2004	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit positivem WLK erhalten eine MRND (I-IV))
Barzan et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (elektive ND (I-III/IV) vs. therapeutische ND (I-III/IV))
Battoo et al., 2013	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-IV))
Bettaieb et al., 2014	Konferenzabstrakt
Bjorndal et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (Art der ND unklar, kein Vergleich)
Bolzoni Villaret et al., 2007	Falsche Intervention/Comparator (ND mit variablem Ausmaß; 2 Patienten mit ipsilat. Singulären Metastasen in IIb, bekommen: ND II-IV und ND II-IV + VI)
Carvalho, Kowalski, Borges, Aguiar Jr, & Magrin, 2000	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SOHND (I-III/I-IV))
Celakovsky, Kalfert, Smatanova, Chrobok, & Laco, 2015	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten ND (I-IV oder II-V))
Chang-Ming, Bin, Zhen-Gang, & Ping-	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)

Zhang, 2008

Chepeha, Hoff, et al., 2002	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten ND (I-IV oder II-IV))
Chepeha, Taylor, et al., 2002	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Y. Chheda, Pillai, Nandy, & Shah, 2013	Konferenzabstrakt
Y. P. Chheda et al., 2017	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten ND (I-V))
Chindavijak, 2005	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SOHND (I-III))
Chintamani, 2003	Keine Originaldaten
Chone, Silva, Crespo, & Schlupp, 2003	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SOHND (I-III))
Corlette, Cole, Albsoul, & Ayyash, 2005	Kein Vergleich von Intervention und Comparator (MRND und SND eingeschlossen)
Crean, Hoffman, Potts, & Fardy, 2003	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten I-IV ND)
Cymerman, Kulkarni, Goulesbrough, & McCaul, 2013	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten I-IV ND)
Dabholkar & Kapre, 2016	Falsche Intervention/Comparator (ND nicht näher spezifiziert)
Davidson, Root, & Trock, 2001	Falsche Intervention/Comparator (ND nicht näher spezifiziert)
A. D'Cruz et al., 2015	Konferenzabstrakt
D'Cruz & Dandekar, 2011	Keine Originaldaten
D'Cruz et al., 2009	Falsche Intervention/Comparator (Elektive ND vs. WW)
A. K. D'Cruz et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (Elektive ND (I-III und wenn Metastasen I-V) vs. therapeutische ND)
De Oliveira Santos, Cernea, Inoue, & Ferraz, 2006	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
De Vicente et al., 2015	Kein Vergleich von Intervention und Comparator (MRND und SND eingeschlossen)
De Zinis, Bolzoni, Piazza, & Nicolai, 2006	Kein Vergleich von Intervention und Comparator (MRND und SND eingeschlossen)
Dedivitis, Guimaraes, Pfuetszenreiter Jr, & Castro, 2011	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Denis et al., 2001	Falsche Intervention/Comparator (verschiedene Arten von ND (I-II, II-V und nicht näher spezifiziert))
Deo et al., 2012	Falsche Intervention/Comparator (Patienten mit N(-)-Hals: SOHND (I-III) und Patienten mit N+-Hals: MRND/RND (I-V))
Di et al., 2016	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Dias et al., 2006	Falsche Intervention/Comparator (Elektive ND vs. Subsequent therapeutische ND), Falsche Studienpopulation (keine N1-Subgruppe)
Dogan, Cetinayak, Sarioglu, Erdag, & Ikiz, 2014	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine I-IV ND)
Dunne et al., 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Ehsan-ul-Haq, Warraich, Abid, & Sajid, 2011	Falsche Intervention/Comparator (Kein Vergleich verschiedener NDs)
Elengkumaran, Sabitha, Vijayakumar, Nadimul, et al., 2011	Konferenzabstrakt
Elengkumaran, Sabitha, Vijayakumar, Nadimulhoda, et al., 2011	Konferenzabstrakt
Elsheikh, Mahfouz, & Elsheikh, 2005	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine I-III ND)
Ereno et al., 2008	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)

Feng, Gao, Niu, Peng, & Guo, 2014	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 in Level IIb/III)
Feng, Li, Niu, & Guo, 2014	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Ferlito, Rinaldo, Robbins, & Silver, 2006	Keine Originaldaten
Ferlito, Rinaldo, Silver, et al., 2006	Keine Originaldaten
Ferlito, Silver, & Rinaldo, 2009	Keine Originaldaten
Gallegos, Rodriguez, Ortiz, Abrego, & Minauro, 2015	Konferenzabstrakt
Gastman & Myers, 2003	Konferenzabstrakt
Geltzeiler et al., 2014	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
George, 2014	Konferenzabstrakt
Ghantous, Akrish, Abd-Elraziq, & El-Naaj, 2016	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SOHND (I-IV))
Ghantousa, Akrish, Abdelraziq, & El-Naaj, 2017	Konferenzabstrakt
Givi & Andersen, 2008	Keine Originaldaten
Givi et al., 2012	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-III, I-IV, II-IV, II-V))
Gleich et al., 2003	Falsche Intervention/Comparator (Keine Spezifizierung der NDs und kein Vergleich)
Govers et al., 2014	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 in Level IIb/III)
Gregoire, 2011	Konferenzabstrakt
Grunstein & Kacker, 2006	Falsche Intervention/Comparator (ND nicht erwähnt)
C. B. Guo et al., 2014	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
C. B. Guo et al., 2005	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
W. Guo, He, Wu, & Ren, 2014	Konferenzabstrakt
Z. M. Guo, S. L. Wang, et al., 2005	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Z. M. Guo, Z. Y. Zeng, et al., 2005	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Z. M. Guo et al., 2002	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Z. M. Guo et al., 2003	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Hamming-Vrieze, Balm, Heemsbergen, Hooft Van Huysduynen, & Rasch, 2009	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Hamoir, Schmitz, & Gregoire, 2014	Keine Originaldaten
Hamoir et al., 2005	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Hamoir et al., 2013	Keine Originaldaten
Hao & Tsang, 2002	Kein Vergleich von Intervention und Comparator (SOHND (I-III) wird bei N+ zu MRND)
Harada, Omura, & Shimamoto, 2014	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Harries & Carruth, 2000	Volltext nicht zu beschaffen
Hausamen, 2000	Keine Originaldaten
Hosal, Carrau, Johnson, & Myers, 2000	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-III/IV))
Hosni et al., 2016	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Hoyt, Smith, Smith, Trites, & Taylor, 2008	Falsche Intervention/Comparator (Elektive versus therapeutische ND)

D. W. K. Hsu, Sayan, Ramchandani, & Ilankovan, 2017	Falsche Intervention/Comparator (Verschiedene NDs eingeschlossen, jedoch kein Vergleich)
W. K. Hsu, Sayan, Ramchandani, Ilankovan, & Segleman, 2015	Konferenzabstrakt
A. T. Huang et al., 2015	Konferenzabstrakt
S. F. Huang et al., 2008	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Inoue et al., 2006	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Iqbal, Bhatti, Hussain, & Jamshed, 2014	Falsche Intervention/Comparator (Patienten mit N+ erhalten SND (I-IV), Patienten mit N- erhalten SND (I-III))
Iqbal, Hussain, & Jamshed, 2012	Konferenzabstrakt
Iype et al., 2008	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND (I-III))
Kainuma, Yano, Kitoh, Naito, & Usami, 2013	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine ND (I-V))
Kamizono, Ezima, Taura, Hara, & Masuda, 2011	Volltext nicht zu beschaffen
Khafif, 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Khafif, Lopez-Garza, & Medina, 2001	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine (I-III) und bei Metastasierung I-IV)
Kntan, Kowalski, & Antowal, 2015	Konferenzabstrakt
Koerdet et al., 2016	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine (I-III) und bei Metastasierung I-V)
Kohler, Franzi, Pinto, & Kowalski, 2015	Konferenzabstrakt
Kohler, Vaz, & Kowalski, 2017	Konferenzabstrakt
Koloutsos et al., 2014	Falsche Intervention/Comparator (Kein Vergleich verschiedener NDs)
Kornevs et al., 2005	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten suprahyoidale ND, MRND und MRD, ohne Vergleich)
Kornevs et al., 2013	Konferenzabstrakt
Kowalski & Carvalho, 2002	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine MRND)
Kowalski & Sanabria, 2007	Keine Originaldaten
Kumar et al., 2014	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SOHND und MRND, ohne Vergleich)
Kutluhan et al., 2003	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SOHND, MRND und RD, ohne Vergleich)
Lau, 2008	Keine Originaldaten
Laverick, Lowe, Brown, Vaughan, & Rogers, 2004	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten verschiedenste NDs, kein Vergleich)
Leon et al., 2004	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
C. Li & Guo, 2014	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
C. Li & Guo, 2015b	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
C. Li & Guo, 2015a	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
X. Li, Zhang, Wu, Zhu, & Liu, 2015	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
F. Liang et al., 2017	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-III))
L. Z. Liang, Liu, Kong, & Liao, 2016	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 in Level IIb/III)
Liao et al., 2012	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 in Level IIb/III)
Liaw et al., 2006	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-III))

Lim & Choi, 2007	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Lim, Koo, Lee, & Choi, 2006	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine MRND/MRND (I-V))
Lim, Song, Kim, Kim, & Choi, 2004	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SOHND (I-III))
Lin et al., 2003	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Liu et al., 2011	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Liu et al., 2006	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Lodder, Sewnaik, den Bakker, Meeuwis, & Kerrebijn, 2008	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten enthalten eine ND I-IV oder I-V)
Luan et al., 2006	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Ma & Guo, 2005	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Maher & Hoffman, 2014	Falsche Intervention/Comparator (Art der ND nicht ausreichend spezifiziert)
Makitie et al., 2007	Falsche Intervention/Comparator (Art der ND nicht ausreichend spezifiziert)
Mamelle, 2000	Keine Originaldaten
Manikantan et al., 2016	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Marchiano, Patel, Eloy, Baredes, & Park, 2016	Falsche Intervention/Comparator (Kein Vergleich verschiedener NDs)
Marchiano et al., 2015	Konferenzabstrakt
Marfani, 2014	Konferenzabstrakt
McDuffie et al., 2005	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Mishra & Sharma, 2010	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N+ erhalten eine MRND)
Mitani, Kamata, & Yonekawa, 2004	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Miyazaki, Kobayashi, Ogi, Dehari, & Hiroyoshi, 2015	Konferenzabstrakt
Motiee-Langroudi et al., 2016	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine erweiterte SOHND (I-IV))
Mucke et al., 2014	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine ND (I-III))
Naiboglu, Karapinar, Agrawal, Schuller, & Ozer, 2011	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine ND, die Level V enthält)
Negri et al., 2015	Konferenzabstrakt
Nibu et al., 2010	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Nik Hishamuddin et al., 2017	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Nishida et al., 2007	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N1/N2 erhalten eine MRND)
Nithya, Pandey, Naik, & Ahamed, 2003	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten MRND oder SOHND, kein Vergleich)
Omura, 2014	Keine Originaldaten
Paleri, Kumar Subramaniam, Oozer, Rees, & Krishnan, 2008	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Pantvaidya, Pal, Vaidya, Pai, & D'Cruz, 2014	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N+ erhalten MRND/RND)
D. Parikh & Shah, 2013	Konferenzabstrakt
D. G. Parikh, Chheda, Shah, Patel, & Sharma, 2013	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten „comprehensive“ ND (I-V))
Patel, Clark, Gao, & O'Brien, 2008	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine

	Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Pathak et al., 2006	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND (I-III))
Polat et al., 2015	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 bei Patienten mit MHK)
Prabu, Muthulingam, Swarapriya, Sargunar, & Shamugapriyan, 2017	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten ND (I-IV))
Prabu, Rakeshmohan, Asir, Wasim Ahamed, & Ebenezer, 2017	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten ND (I-V))
Psychogios et al., 2013	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND, RND, MRND, jedoch kein Vergleich)
Rajapakshe et al., 2015	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Ramli, Hassan, Adil, & Abdullah, 2011	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Rapoport et al., 2007	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Rapoport, Ortellado, & Deditivis, 2009	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Riaz, 2011	Keine Originaldaten
Robbins et al., 2001	Keine Originaldaten
Romanov, Iakovleva, Udintsov, Dzhumaev, & Tsiklauri, 2012	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Ruiz-Martin et al., 2017	Konferenzabstrakt
S & Rohan, 2014	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine MRND)
Santoro, Franchi, Gallo, Burali, & de' Campora, 2008	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND, MRND oder RND, jedoch kein Vergleich)
Santos, Cernea, Inoue, & Ferraz, 2006	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Sargi & Franzmann, 2008	Keine Originaldaten
Satoh et al., 2014	Konferenzabstrakt
Schiff, Roberts, El-Naggar, Garden, & Myers, 2005	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 in Level IIb/III)
Schmitz, MacHiels, Weynand, Gregoire, & Hamoir, 2009	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Schrader, Brachvogel, Schrader, Tavassol, & Eckardt, 2008	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenpopulation für N1)
Seethala, 2009	Keine Originaldaten
J. L. Shah, Bui, et al., 2015	Konferenzabstrakt
J. L. Shah, Kaplan, Divi, Le, & Hara, 2015	Konferenzabstrakt
S. Shah, Har-El, & Rosenfeld, 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Sheahan, Byrne, Hafidh, Toner, & Simon, 2004	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Shepard, Olson, Harari, Leverson, & Hartig, 2010	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Shin et al., 2011	Konferenzabstrakt
Shin, Koh, Kim, & Choi, 2013	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 in Level IIb/III)
Silverman, El-Hajj, Strome, & Esclamado, 2003	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1 bei Patienten mit MHK)
Smith et al., 2004	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND und MRND, jedoch kein Vergleich)
Spalthoff et al., 2017	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)

Speksnijder, Van Der Bilt, Merkx, & Koole, 2011	Konferenzabstrakt
Speksnijder, Van Der Bilt, Merkx, & Koole, 2012	Konferenzabstrakt
Suslu, Hosal, Aslan, Sozeri, & Dolgun, 2013	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Talmi et al., 2001	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Tao, Liu, Yu, Li, & Zang, 2008	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Tesseroli, Calabrese, Carvalho, Kowalski, & Chiesa, 2006	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N1-3 erhalten eine I-IV/V ND)
Teymoortash & Werner, 2013	Keine Originaldaten
Trivic et al., 2004	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Trivic et al., 2012	Volltext nicht zu beschaffen
Uppal, Kakar, Uppal, & Majeed, 2012	Volltext nicht zu beschaffen
Vanderlei et al., 2013	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Vartanian et al., 2004	Falsche Intervention/Comparator (Ausmaß der ND nicht spezifiziert)
Villaret et al., 2007	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND, MRND oder RND, jedoch kein Vergleich)
Wan Mustafa, Balasundram, & Ip, 2011	Konferenzabstrakt
J. F. Wang et al., 2009	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
X. Wang, Tu, & Tang, 2000	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
X. L. Wang, Xu, Tang, & Zhang, 2005	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Werner, Dunne, & Lippert, 2002	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
White, Yap, & Srivastava, 2009	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Wiegand, Zimmermann, Sesterhenn, & Werner, 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Wolfensberger et al., 2000	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-III))
Wolfensberger et al., 2001	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SND (I-III))
Wu, Huang, & Kang, 2003	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Yamakawa et al., 2014	Posterpräsentation
Yanamoto et al., 2014	Konferenzabstrakt
Yanamoto, Takumi, Michihiro, & Masahiro, 2017	Konferenzabstrakt
Yang, Chen, Li, Wei, & Song, 2003	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Yildirim et al., 2011	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich) for OC subgroup
Yoffe, Alon, Dobriyan, Bedrin, & Yahalom, 2013	Konferenzabstrakt
Yu, Li, Li, Zhang, & Zhao, 2006	Falsche Studienpopulation (keine Subgruppenanalyse für N1)
Zbaren, Nuyens, Caversaccio, & Stauffer, 2006	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten eine SOHND (I-III))
B. Zhang, Tang, Xu, Qi, & Wang, 2004	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
B. Zhang, Xu, Qi, Wang, & Tang, 2003	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
J. Zhang et al., 2008	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)
Zhong, Zhang, Guo, Li, & Yang, 2010	Sprache (nicht Englisch, Deutsch oder Französisch)

Zumsteg, Riaz, & Lee, 2015	Keine Originaldaten
Zuur, van Velthuysen, Schornagel, Hilgers, & Balm, 2002	Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
Zwetyenga, Majoufre-Lefebvre, Siberchicot, Demeaux, & Pinsolle, 2003	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten SND, MRND oder RND, jedoch kein Vergleich)

Anhang 7: Ausschlussgründe bezüglich der Primärdatensuche zur Schlüsselfrage 3 (für 3a wurden einige der Texte eingeschlossen, siehe Abbildung 3: Studienauswahlprozess für die Schlüsselfragen 3 und 3a)

Autor/Jahr	Ausschlussgrund
Acevedo et al., 2016	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Agarwal et al., 2017	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten ND (Ia-IV))
Ahlberg et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Amit et al., 2015	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Balasundram et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Beltramini et al., 2013	Konferenzabstract
Beltramini et al., 2012	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit cT1 Maxilla-CA erhalten WW) → Einschluss im Rescreening cT1/cT2 erfolgt
Berger et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (SND (83%) und WW (17%), jedoch kein Vergleich)
Bianchi et al., 2008	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N0 erhalten WW und keine ND)
Bjorndal et al., 2015	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Blomberg et al., 2007	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Brown et al., 2013	Falsche Studienpopulation (Keiner der Patienten, die eine SND erhalten, haben ein cT1 Maxilla-CA)
Byrd et al., 2013	Falsche Studienpopulation (Keiner der Patienten hat ein T1N0 Maxilla-CA)
Candau-Alvarez et al., 2014	Falsche Studienpopulation (Nur ein Patient mit einem T1N0 Maxilla-CA)
Canis et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Capote-Moreno et al., 2010	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Cecchi et al., 2003	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Chan et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Copelli et al., 2008	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für T1)
Dalal and McLennan, 2011	Konferenzabstract
Dalal and McLennan, 2013	Falsche Studienpopulation (Nur ein Patient mit einem T1N0 Maxilla-CA)
D'Cruz et al., 2015	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
de Bree and van den Brekel, 2015	Keine Originaldaten
Dominiak et al., 2011	Falsche Studienpopulation (TMN-Stadium nicht spezifiziert)
Duvvuri et al., 2004	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Ebrahimi et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
El Naaj et al., 2015	Konferenzabstract
Ellabban et al., 2010	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Eskander et al., 2013	Falsche Intervention/Comparator (Kein Vergleich von ND vs. WW)
Gil and Fliss, 2009	Keine Originaldaten
Givi and Andersen, 2008	Keine Originaldaten
Givi et al., 2016	Falsche Studienpopulation (Keine T1-Subgruppenanalyse) → Einschluss im Rescreening cT1/cT2 erfolgt
Gleich et al., 2003	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Godden et al., 2002	Falsche Studienpopulation (Keine Patienten mit T1 Maxilla-CA)
Guo et al., 2014	Konferenzabstract
Hiraki et al., 2016	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Huang et al., 2015	Konferenzabstract

Inagi et al., 2002	Falsche Studienpopulation (Nur ein Patient mit einem T1N0 Maxilla-CA)
Ip et al., 2011	Konferenzabstract
Jantharapattana et al., 2012	Konferenzabstract
Jegoux et al., 2006	Falsche Studienpopulation (Nur ein Patient mit einem Maxilla-CA, Stadium nicht näher definiert)
Joosten et al., 2017	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten erhalten WW)
Kakarala and Bhattacharyya, 2010	Falsche Intervention/Comparator (Therapiemodalitäten nicht spezifiziert)
Kaneko et al., 2002	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Kohler and Kowalski, 2011	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Kohler and Kowalski, 2017	Konferenzabstract
Koshkareva et al., 2016	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für Patienten mit T1 Maxilla-CA)
Kowalski, 2002	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Kruse and Gratz, 2009	Falsche Intervention/Comparator (Kein Vergleich von ND/SNB vs. WW)
Kruse and Graetz, 2009	Falsche Intervention/Comparator (Kein Vergleich von ND vs. WW, da case report)
Layland et al., 2005	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Lee et al., 2013	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Li and Guo, 2014	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Li et al., 2010	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Li et al., 2013	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N+ erhalten eine ND)
Liu et al., 2016	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Liu et al., 2015	Konferenzabstract
Lopes et al., 2006	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für T1/2 bei Maxilla-CA)
Lubek et al., 2011	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für T1/2 bei Maxilla-CA)
McCaul et al., 2011	Konferenzabstract
Melchers et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Meng et al., 2012	Falsche Intervention/Comparator (nicht spezifiziert wie viele Patienten mit T1 Maxilla-CA eine ND haben)
Montes et al., 2011	Falsche Studienpopulation (Keine differenzierten Subgruppenanalysen)
Montes and Schmidt, 2008	Falsche Intervention/Comparator (Alle T1N0-Patienten erhalten WW)
Morris et al., 2011	Falsche Intervention/Comparator (Behandlung von Patienten mit T1N0 nicht spezifiziert)
Mourouzis et al., 2010	Falsche Intervention/Comparator (Alle T1N0-Patienten erhalten WW)
Ng and Clark, 2015	Falsche Studienpopulation (Kein Patient mit T1 Maxilla-CA)
Nieuwenhuis et al., 2002	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Okura et al., 2009	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Okura et al., 2013	Konferenzabstract
Omura, 2014	Keine Originaldaten
Ozer et al., 2009	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Park et al., 2015	Konferenzabstract
Patel et al., 2015	Falsche Studienpopulation (Keine T1N0-Subgruppenanalyse für Maxilla-CA)
Philip and James, 2014	Falsche Studienpopulation (Daten für T1 Maxilla-CA Patienten nicht vollständig)
Pintor et al., 2007	Falsche Studienpopulation (TNM-Stadium nicht spezifiziert, case report)
Pitman and Dean, 2002	Keine Originaldaten

Potter et al., 2011	Konferenzabstract
Prabu et al., 2017	Falsche Intervention/Comparator (Behandlungsmodalitäten eines Patienten mit T1 Maxilla-CA nicht eindeutig spezifiziert)
Psychogios et al., 2013	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Resendiz-Colosia et al., 2007	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Santaolalla et al., 2009	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Shah et al., 2014	Konferenzabstract
Simental et al., 2006	Falsche Intervention/Comparator (Alle N0-Patienten erhalten WW)
Simonoska, 2012	Konferenzabstract
Smith et al., 2004	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Suarez et al., 2016	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Tai et al., 2012	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Tai et al., 2013b	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Tai et al., 2013a	Konferenzabstract
Tsentilo, 2005	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Umeda et al., 2005	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für T1)
Umeda et al., 2002	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für T1)
van Os et al., 2016	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N0 erhalten WW)
Velosa et al., 2017	Artikel zurückgezogen
Wang et al., 2012	Falsche Studienpopulation (Keine Subgruppenanalyse für T1 für Maxilla-CA)
Wolfensberger et al., 2000	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Wolfensberger et al., 2001	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Woolgar, 2006	Falsche Studienpopulation (Alle Patienten mit Maxilla-CA haben Stadium T4)
Yamashiro et al., 2011	Volltext nicht zu beschaffen
Yang et al., 2010	Falsche Studienpopulation (Ausschließlich Patienten im Stadium T3/T4 eingeschlossen)
Yang et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (ND und WW eingeschlossen, jedoch kein Vergleich)
Yang et al., 2014	Falsche Intervention/Comparator (Alle Patienten mit N0 erhalten eine ND)
Yeh et al., 2014	Kein (definiertes) Maxilla-CA / (<50% Maxilla-CA)
Zhang and Peng, 2013	Konferenzabstract
Zhang et al., 2015	Falsche Intervention/Comparator (Unklar wie viele Patienten mit T1N0 eine ND und WW hatten)
Zhao et al., 2010	Falsche Studienpopulation (Ausschließlich ein Patient mit N+ eingeschlossen, case report)
Zhou and Gu, 2000	Sprache (nicht Englisch, Französisch oder Deutsch)
Zwetyenga et al., 2006	Falsche Studienpopulation (Ausschließlich ein Patient mit T1N0 dessen Therapiemodalität nicht näher spezifiziert ist)

Anhang 8: Ausschlussgründe bezüglich der Primärdatensuche zur Schlüsselfrage 4 und 5.

Autor/Jahr	Ausschlussgrund
Amit, M., T. C. Yen, et al., 2013	Kein RCT.
Ang, K. K., A. Trotti, et al., 2001	Keine Randomisierung zwischen post-OP RT und nicht post-OP RT.
Argiris, A., M. V. Karamouzis, et al., 2008	SF wird nicht beantwortet.
Arosarena, O. A., M. Madsen, et al., 2006	Keine RCTs eingeschlossen, kein Vergleich OP+ND vs OP+ND+RT.
Ballonoff, A., C. Chen, et al., 2006	CRT vs RT; Vergleich von RT +C and verschiedenen RT-Protokollen. Kein Vergleich von OP+RT vs. OP oder CRT+OP vs OP+CRT.
Bernier, J.S. M. Bentzen, 2006	SF wird nicht beantwortet.
Biau, J., J. Miroir, et al., 2017	Kein RCT.
Blanchard, P., J. Bourhis, et al., 2015	SF wird nicht beantwortet.
Brizel, D. M.R. Esclamado, 2006	Kein RCT.
Chinn, S. B., M. E. Spector, et al., 2014	Kein RCT.
Ch'ng, S., J. Oates, et al., 2014	Kein RCT, keine T1/2 N1 Subpopulation.
Cohen, E. E., J. Baru, et al., 2009	Kein RCT.
Cole, D. A., P. M. Patel, et al., 1994	Kein RCT.
Denaro, N., E. G. Russi, et al., 2011	Keine RCTs.
Dixit, S., R. K. Vyas, et al., 1998	Kein RCT.
Doi, R., T. Makino, et al., 1998	Kein RCT.
Driemel, O., T. Ettl, et al., 2009	Kein RCT.
Eckardt, A., D. Rades, et al., 2002	Kein RCT.
Eckardt, A., B. Sinikovic, et al., 2007	Kein RCT.
Eckardt, A., G. Wegener, et al., 2006	Kein RCT, kein Vergleich zu Standardbehandlung.
Fein, D. A., W. M. Mendenhall, et al., 1994	Kein RCT.
Fuchihata, H., S. Furukawa, et al., 1994	Kein RCT.
Gleich, L. L., C. M. Collins, et al., 2003	Kein RCT.
Glicksman, A., G. Slotman, et al., 1994	Kein RCT.
Hermann, R. M., H. Christiansen, et al., 2013	Kein RCT.
Jacobs, C.H. Pinto, 1995	Neoadj. Chemotherapie , RT, CRT. Keine OP. Review.
Leemans, C. R., W. J. Engelbrecht, et al., 1994	Kein RCT.
Li, W., Y. Yu, et al., 2015	Meta-Analyse, keine Subpopulation, Melanom.
Marta, G. N., R. Riera, et al., 2015	Kein RCT. SF wird nicht beantwortet.
Martinez Carrillo, M., I. Tovar	Kein RCT, alle Patienten erhielten RT.

Martin, et al., 2013	
Meleti, M., C. R. Leemans, et al., 2008	Kein RCT, Melanom.
Mendenhall, W. M., R. W. Hinerman, et al., 2006	Kein RCT.
Meyers, M., B. Granger, et al., 2016	Kein RCT.
Mishra, R. C., D. N. Singh, et al., 1996	Keine T1/T2-Subgruppe.
Moergel, M., A. Jahn-Eimermacher, et al., 2009	Zukünftige Studie in Planung, keine vorläufigen Studienergebnisse bisher veröffentlicht.
Moergel, M., P. Meurer, et al., 2011	In der einzigen RCT erfolgt eine Vorbehandlung mit intraarterieller Chemotherapie.
Mohr, C., W. Bohndorf, et al., 1994	Neoadj. CRT vs. OP allein.
Muller, R. P., S. Staar, et al., 1994	Kein RCT.
Nisi, K. W., R. L. Foote, et al., 1998	Kein RCT.
Ozer, E., J. Grecula, et al., 2006	Kein RCT.
Pala, M., K. Odrzka, et al., 2012	Post-OP RCT, kein RCT.
Rusthoven, K. E., D. Raben, et al., 2010	Kein RCT.
Smith, R. V., B. A. Schiff, et al., 2015	Kein RCT.
Veldhuis, D., G. Probst, et al., 2016	Kein RCT.
Wolfensberger, M., S. Albrecht, et al., 2000	Keine Subpopulation T1/2 N1, kein RCT.

Anhang 8: Datenextraktionstabellen

Tabelle S1: Reviewcharakteristika bzgl. Schlüsselfrage 1

First author, year	Aim of the review	Data sources	Time lines (dd/mm/y)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	number of included studies	design of included studies	Patients included	Sensitivity	Negative predictive value	SLN identification rate	Heterogeneity	Other outcomes assessed	Quality Assessment	Conclusion as stated in the publication
Liu 2017	assessment of the diagnostic value of SLNB in cT1-2 cNO OSCC	"PubMed" (=MEDLINE, Embase, Web of Science, CENTRAL, ClinicalTrials.gov); crossreferencing of eligible studies	up to 11/09/16	(1) Human cT1/T2NO oral cavity squamous cell carcinoma patients (in studies that included T3, T4, N+ or other head and neck tumor cases, only the cT1±T2NO oral cancer cases were selected); (2) the use of radioactive tracer, blue dye or indocyanine green; (3) presence of "gold standard", which was defined as the use of histological evaluation and follow-up; (4) sufficient data to calculate FT, TP, FN, TN (5) English	(1) reports of duplicate data published in other studies; (2) letters, editorials, case reports or reviews; (3) studies without qualified data; (4) studies that included T3, T4 or N+ oral cavity cases or other head and neck tumors and not possible to be separated; (5) Full text in English unavailable.	66	56=prospektive, 10=retrospektive	3566	0.87 (95% CI: 0.85-0.89) subgroups: H& E staining + ICH: 0.88(95%CI: 0.86-0.90); H& E staining only: 0.77(95%CI: 0.68-0.85) [stat. sign. different]; ND only: 0.86 (95%CI: 0.83-0.88); FU only: 0.85(95%CI:0.82-0.88)	0.94 (95% CI: 0.93-0.95)	96.3 % (95% CI: 95.3-97.0%)	sensitivity I ² = 20.5%, negative predictive value I ² = 0.0; (subgroup and sensitivity analysis were performed)	AUC 0.98 (95% CI: 0.97-0.99) likelihood of publication bias detected (Deeks funnel plot)	QUADAS-2 checklist, result: all studies off moderately high quality	"[...] SLNB has a high diagnostic accuracy in cT1-2NO oral squamous cell carcinoma, and is an ideal alternative to elective neck dissection. Furthermore, the use of IHC can significantly improve SLNB diagnostic sensitivity for early OSCC." P. 2
Lin 2016	evaluate the predictive value of cervical lymph node metastasis through sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with oral cancer.	MEDLINE (PubMed), Embase, CENTRAL, CNKI (unclear)	ns	(1) prospective diagnostic studies (2) patients with oral cancer (3) Method: SLNB (4) Gold diagnosis standard: Pathology confirmation.	(1) Review or case-control study (2) Duplicate publication data (3) Incomplete data (4) Publication not in English or Chinese (no further details provided)	20	prospektive	823	0.91 (95% CI 0.88-0.94)	ns	ns	Sensitivity: I ² = 44.6% ("not significant", p-value not reported) Specificity: I ² = 0%	positive likelihood ratio: 35.52 [95% CI: 19.19-65.75] negative likelihood ratio: 0.13 [95% CI: 0.07-0.23]	none	"SLNB had very high sensitivity and specificity for producing cervical lymph node metastasis in oral cancer patients" (Abstract)
Yamauchi ¹ 2014	evaluate the efficacy of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in early head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)	MEDLINE, CENTRAL	01/2002 to up to 31/10/2012	(1) minimum sample size of 10 patients; (2) the use of radioactive tracer with/without blue dye; (3) presence of "gold standard", which was defined as the use of histological evaluation, performed on paraffin-embedded, formalin-fixed material; (4) sufficient data to reassess sensitivity & the sentinel lymph node identification rate; (5) T1 and T2 HNSCC cases (in studies that included T3 and T4 cases, only studies with sufficient data to use only the T1-T2 cases were selected).	(1) study (review, articles, letters, comments, conference proceedings, and case reports)	12 (SLNB + ND) 6 (SLNB +FU)	ns	498	0.863 (95% CI 0.806-0.905) ND: 0.910 (95%CI 0.850-0.947) FU: 0.842 (95% CI 0.753-0.903) [DerSimonian and Laird]	0.942 (95% CI 0.916-0.960) ND: 0.952 (95%CI 0.919-0.972) FU: 0.936 (95% CI 0.895-0.961)	0.954 (95%CI 0.925-0.972)	(only for all studies reported) [nothing stat. significant]	false negativ rate:0.090 (0.053-0.150); accuracy: SNB/ND: 0.957 (0.934-0.973)	none	"[...] SLNB might be introduced in clinical practice as a routine surgical procedure, but the pooled sensitivity and false-negative rates were worse in SLNB alone trials than in SLNB validation trials." P. 132
Govers 2013	diagnostic accuracy of a sentinel lymph node biopsy (SLNB) in cT1/T2NO oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma patients.	Embase and MEDLINE (PubMed)	inception until 07/11/12	(1) cT1/T2NO oral cavity and/or oropharyngeal cancer patients; (2) Full text available in English; (3) Possible to derive absolute numbers of observations (for TP, FN, FP, FN) (4) Reference standard was a neck dissection or a follow-up of at least 18 months; (3) The target condition was metastasis in one of the lymph nodes of the neck (pN+).	(1) case studies	21	prospektive	847 (835 had SNB) (n=508 oral cavity, n=131 oropharynx only, n= 195 unclear but 60% oral cavity)	all studies 0.93(95% CI 0.90-0.95) subgroup analysis: Oral cavity only: 0.92 (95% KI 0.86-0.95) OCSCCs only (17) : 0.92 [95%CI 0.86 - 0.95] ND only (16): 0.93 [95%CI 0.91-0.98] FU only (4) 0.91 [0.84-0.95]	in 11 studies; >0.95 in 5 studies; 0.90-0.95 in 3 studies; 0.80-0.89 in 2 studies	not pooled; ranging from 91.7 to 100	"The results of this diagnostic meta-analysis demonstrate that sentinel node biopsy appears to be a sensitive method in the detection of neck metastases in cT1/T2NO OCSCC." (p. 731)+R8-V8	QUADAS-2: ROB for (1) patient selection: high in 7 (33%) studies (reported to be due to inappropriate exclusion of deeply invasive tumors) (2) index test: unclear in 15 (71%) (3) reference standard: unclear in 17 (81%) studies (4) flow and timing low in 11 (55%) studies; high in 6 (29%) APPLICABILITY CONCERNS - all 3 categories mostly low	"The results of this diagnostic meta-analysis demonstrate that sentinel node biopsy appears to be a sensitive method in the detection of neck metastases in cT1/T2NO OCSCC." (p. 731)	
Thompson 2012	evaluate diagnostic reliability of sentinel lymph node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx	MEDLINE; cross referencing	01/01/1970 to 31/12/2011	(1) oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx (2) T1-4; (3) squamous cell carcinoma, (4) concurrent END performed at the time of SLNB.	(1) no specific identification of head and neck subsite or tumor stage (single patients or entire studies excluded); (2) investigation of SLNBs in previously treated necks	26 (oral cavity= 24)	ns (it appears that prospective and retrospective studies were included)	766; oral cavity: n=631	0.95 (95%CI 0.91-0.99); Oral cavity subsite 0.94 (95% CI 0.89-0.98)	0.96 (95%CI 0.94-0.99) 0.96(95%CI 0.93-0.99)	ns	sensitivity: I ² =40.2%, tau-squared=0.0037, p=0.0187; negative predictive value: I ² =24.3%, tau-squared: 0.0011, p=0.1391	none	"[...] sentinel lymph node biopsy is a valid diagnostic technique to correctly stage regional metastases [...]" P. 2115	

First author, year	Aim of the review	Data sources	Time lines (dd/mm/yy)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	number of included studies	design of included studies	Patients included	Sensitivity	Negative predictive value	SLN identification rate	Heterogeneity	Other outcomes assessed	Quality Assessment	Conclusion as stated in the publication
Alvarez Amezaga 2007	"evaluate the efficacy of sentinel node biopsy (SNB) in oral squamous cell carcinoma (OSCC)" (p. E235)	Cochrane database (CENTRAL ⁷), MEDLINE + author's own study	up to 02/2015	(1) case series publication report sufficient data to extrapolate only cases T1-T2 (2) case series "containing homogenous information for comparison" (unclear)	ns	10+1	ns	260 (+24)	93.4% (CI 85.3-97.8)	ns	251/260 (96.5%; in 10 studies)	ns	AUC/ ROC was 0.989 (standard error 0.0059); weighted diagnostic odds ratio is of 183.71 (CI 59.36-568.56) negative weighted likelihood ratio 0.176 (CI 0.10-0.30). neg. likelihood ratio 0.37 (CI 0.14-0.99)	none	" [...] Our study contributes a certain degree of evidence that in T1-T2NO OSCC, SNB should be considered a highly sensitive diagnostic procedure, thus it is a valid alternative to elective stage dissection. It reduces both time spent in surgery and postoperative morbidity. The technique should be carried out using lymphoscintigraphy, vital dye and an intraoperative gamma probe. applied to the initial stages of OSCC" (P.E 242)
Paleri 2005	to assess the diagnostic efficacy of SNB	MEDLINE, Embase, conference proceedings, ZETOC; experts were contacted to help identify further studies,	up to 12/2003	(1) patients with head and neck mucosal squamous cell cancer (hist.) (2) the sentinel node must be detected using any of the established techniques (3) gold standard:neck dissection (4) patients >16 yoa (5) sufficient data to assess sensitivity and specificity.	ns	19	ns	367 [301 mit OCC + 46 OCP (=347 in meta analysis) + 19 (site unclear)]	0.926 (95% CI 0.852-0.964) [Clopper-Pearson method, 15 Studies included]	ns	97.7 %	ns	no publication bias detected	review-specific quality assessment of the procedures used within the studies (ordinal scale); validity assessment (5 Question, Cochrane recommendation at the time) --> all studies fulfilled 3 of 5 criteria	"... This systematic review shows that the SNB in oral cavity and oropharyngeal squamous cancer is a procedure that can be reproduced at multiple centers with fairly high sensitivity rates. There seems to be no significant difference in sensitivity rates based on the technique used to identify the sentinel node. In addition, we did not find the relatively low number of patients in some studies to have a significant impact on the sensitivity rates." (P. 746)

‡-only relevant data extracted
ND - neck dissection
ns - not stated
SNLB - sentinel lymph node biopsy

Tabelle S2: Studiencharakteristika bzgl. Schlüsselfrage 2a

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert; SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsassoziierte Mortalität (n/N)	progressionsfreie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare		
RETROSPEKTIVE STUDIEN																									
Feng 2014 China	Retrospektive Studie (1 Krankenhaus, Daten von 1996-2000)	retrospektive Datenerhebung "comprehensive neck dissection" im Vergleich zu "selective neck dissection"	(1) Primärtumor einseitig, Tumorinfiltration >0,5cm entfernt von der Mittellinie ("Center-Line"); (2) klinisch fehlende Lymphknotenmetastase in den Levels IV-V, präoperatives Staging der Hals-Lymphknoten durch Palpation und CT (Negativ Neck bei Lymphknoten <1cm); (3) Unilaterale ND; (4) Lymphknotenmetastasen mit postoperativer Radiotherapie; (5) Primärtumor ohne Hinweis auf Fernmetastasierung; (6) keine Vortherapie; (7) medizinische Daten vollständige	k.A.	SND (LI-III ND)	Radiatio	Alle Patienten: 143 pN1: 71	Alle: 68 (N1 n=40)	Alle: 52,8 Jahre (Range 21-81 Jahre) (N1 = k.A.)	Alle: 38,2 (N1 = k.A.)	Alle: 126 Zunge; 17 Mundboden (N1 = k.A.)	Alle Patienten 64 Monate (Range 45-93,8 Monate)	3-Jahres-Überlebensrate (DSS disease-specific survival) Alle: 64,6%; N1-Subgruppe: 67,7%	Lymphknotenmetastasenverbundene Mortalität Alle: 7/65 N1 = k.A.	k.A.	3 Jahres Lymphknoten n- Kontrollrate 86,2% (pN1-Subgruppe: 87,1%)	Lymphknotenmetastasen (nodal recurrence alone) Alle: 11/65 N1 = k.A.	k.A.	k.A.	Alle =14 (über 3 Jahre) N1 = k.a.	Alle: 4/68 Haematom 2/68 Lappennekrose 2/68 Speicheldrüsenfistel: 0/68 Lymphfistel: 0/68	3	Bias möglich durch unterschiede bzgl extrakapsulärem Wachstum der LK Metastasen zwischen den SND und CND Gruppen		
								CND (LI-V ND)	Radiatio	Alle: 75 (N1 n=31)			Alle 38,7 (N1 = k.A.)	3-Jahres-Überlebensrate (DSS disease-specific survival) Alle: 61,9%; N1-Subgruppe 72,2%							Lymphknotenmetastasenverbundene Mortalität Alle: 6/64 N1 = k.A.			3 Jahres Lymphknoten n- Kontrollrate 85,9% (N1-Subgruppe 94,4%)	Lymphknotenmetastasen (nodal recurrence alone) Alle: 10/64
Schiff 2005 USA	Retrospektive Studie (1 Krankenhaus, Daten vom 01.01.1980-31.12.1995)	retrospektive Datenerhebung selektiver vs. modifiziert radikaler Neck Dissection und bei einigen Patienten mit postoperativer Radiatio vs. Beobachtung	Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Zunge, Operation und Neck Dissection	(1) unspezifisch e ND; (2) synchrone oder metachrone Läsionen; (3) Isoliertes Residiv.	SND (LI-III oder IV ND)	69/195 erhielten adj. Radiotherapie (N1-Subgruppe n=23)	Alle Patienten: 220 Alle pN1: 50 pN1 + Rx: 25	195 (N1-Subgruppe n=47)	k.A.	k.A.	Alle: Orale Zunge	Alle Patienten: Median 5,7 Monate	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen 12/195 (N1-Subgruppe mit Radiatio n=0/23, ohne Radiatio n=2/24)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	3	
							MRND/ RND (LI-V ND)	21/25 erhielten adj. Radiotherapie (N1-Subgruppe n=2)	25 (N1-Subgruppe n=3)	k.A.			k.A.	k.A.	k.A.										

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert; SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsassoziierte Mortalität (n/N)	progressionsfreie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare	
Shin, 2013, Korea	Retrospektive Studie (1 Krankenhaus, 01/1993 bis 02/2009)	retrospektive Datenerhebung "comprehensive neck dissection" im Vergleich zu "selective neck dissection"	(1) Initialbehandlung simultane OP des Primarius und ND; (2) Therapeutische ND (radikale/modifizierte radikale ND oder SND) bei klinischem Hinweis auf Lymphknoten-Metastasen.	(1) Initiale Behandlung mit Radiotherapie oder Chemotherapie; (2) andere vorliegende Tumoren; (3) Fernmetastasiering bei initialer Vorstellung.	SND (L-I-III ND)	17/20 adj. Radio(chemo)therapie (kein Angabe zu Subgruppen)	Alle Patienten: 92 (N1-Subgruppe n=40, 43,48%)	20 (N1-Subgruppe n=11, 55%)	Mean: 56 Jahre (Range: 35-73)	15		Alveolarfortsatz n=2; buccale Mukosa n=2; Mundboden n=3; Harter Gaumen n=0; Lippe n=0; retromolares Dreieck n=2; Zunge n=11		Alle (nur N1/N2a) = 12/20 (60%) waren zum letzte Follow-up tumorfrei und lebten	6/20 (30%)	2 Jahres DFS 69,2%; 2 Jahres-Neck-Kontroll-Rate 84%		Ipsilateral / contralateral Lymphknotenmetastase (Rezidiv) oder Fernmetastase Regionalrezidiv n=3 (davon 2 aus der N1-Subgruppe), Fernmetastasen n=1, alle verstorben	k.A.	k.A.	2/20	k.A.	3	Radiotherapie bei (1) multiplen LK-Metastasen, (2) histopathologisch Nachweis von extrakapsulären Wachstum der in der ND entnommenen LK-Metastasen; (3) knappe in sano-Resektion oder Schnittrandbildung des Primarius; (4) Primärtumor Stadium 3 oder 4
						CND (L-I-V ND, Radikale ND n=15, modifizierte radikale ND n=4, erweiterte radikale ND n=8)		28/34 aus der N1/N2a-Subgruppe erhielten Radio(chemo)therapie	72 (N1-Subgruppe n=29, 40,28%)	Mean: 53 Jahre (Range: 20-79)	20,8	Alveolarfortsatz n=5; buccale Mukosa n=7; Mundboden n=10; Harter Gaumen n=1; Lippe n=1; retromolares Dreieck n=3; Zunge n=45	Mean: 47 Monate (Range: 5-182 Monate)	N1-/N2a-Subgruppenanalyse (n=34): 20 Patienten waren beim finalen Follow-up tumorfrei und lebten	N1-/N2a-Subgruppenanalyse (n=34): 9/34 (26,4%)	2 Jahres DFS 71,8%; 2 Jahres-Neck-Kontroll-Rate 88%		Ipsilateral / contralateral Lymphknotenmetastase (Rezidiv) oder Fernmetastase Regional- oder Lokoregionalrezidiv n=4 (N1 Subgruppe n=3) 3 verstorben (N1 Subgruppe n= 2 verstorben) Fernmetastasen n = 3, alle verstorben	k.A.	k.A.	N1-/N2-Subgruppe: 5/34	k.A.		
Liao, 2012, Taiwan	Retrospektive Single-Center Studie, Januar 1996 bis April 2009	"Lymph node density" als prognostischer Marker bei Mundhöhlenkarzinom mit Neck Dissection und Radiatio	(1) Histologisch gesichertes orales Plattenepithelkarzinom; (2) pN+; (3) unbehandelter Tumor, der für eine radikale OP mit ND vorgesehen ist; (4) bildmorphologisch kein Hinweis auf Fernmetastasiering; (5) Einverständnis des Patienten in eine CT-gesteuerte Punktion oder operative Exploration wenn nötig	Ablehnung oder Unfähigkeit für die vorgesehene Behandlung (OP und adj. Therapie)	SND (Supraomohyoid ND bei ND und N1 in Level I)	Radioatio 4-6 Wochen postoperativ	Alle Patienten: 457 (N1 Subgruppe = 151)	ND Level I-III; unilateral n=255, bilateral n=54 (N1-Subgruppe = 123)	Alle Patienten: Mean 49, Median 48 (Range 25-83)	Alle Patienten: 6,1%		Zunge n=13; Mundboden n=11; Lippe n=4; buccal atz n=38; Harter Gaumen n=4; retromolar n=19	Median 37 Monate; Mean 49 Monate, SD 41 Monate, range 2-176 Monate	SJÜR pN1 overall = 51% SJÜR pN1 disease specific = 70%	99/308 in Folge des Primärtumors	5-Jahres-DFS für pN1 = 64%		n=50 entwickelten ein Lokalrezidiv; n=53 entwickelten ein Neck-Rezidiv, n=57 entwickelten Fernmetastasen; n=88 entwickelte lokales und/oder Neck-Rezidiv Angaben bezogen auf alle Stadien (n=308)	k.A.	k.A.	32/308 durch andere Tumoren, 38/308 nicht-tumorbedingt	k.A.	3	
						CND (classic radikal or modified ND bei klinisch positiven LK)		Radioatio 4-6 Wochen postoperativ; bei extrakapsulärem Wachstum oder Metastasen in multiplen Lymphknoten erfolgte eine Cisplatin-basierte Chemoradiotherapie adjuvant	ND Level I-V; unilateral n=104; bilateral n=44 (N1-Subgruppe = 28)	Alle Patienten: 6,5%		Zunge n=54; Mundboden n=9; Lippe n=0; buccal atz n=55; Alveolarfortsatz n=19; Harter Gaumen n=2; retromolar n=9	Median: 18 Monate; Mean 44 Monate, SD 49 Monate; range 2-170 Monate	SJÜR pN1 overall = 68% SJÜR pN1 disease specific = 81%	76/148 in Folge des Primärtumors	5-Jahres-DFS für pN1 = 77%		n=31 Lokalrezidiv; n=42 Neck-Rezidiv; n=47 Fernmetastasen; n=57 mit lokalem und/oder Neck-Rezidiv Angaben bezogen auf alle Stadien (n=148)	k.A.	k.A.	9/148 an anderen Tumoren, 12/148 tumorunabhängig	k.A.		

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert; SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsassoziierte Mortalität (n/N)	progressionsfreie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare
Liang, 2016, China	Retrospektive Studie, März 2000 bis März 2011	retrospektive Datenerhebung "comprehensive neck dissection" im Vergleich zu "selective neck dissection"	(1) unvorbehandeltes orales Plattenepithelkarzinom; (2) T1 oder T2; (3) klinisch N0 neck; histopathologisch N1+ neck; (4) SND oder CND in erster OP; (5) komplette Krankengeschichte vorliegend	k.A.	SND (LI-III oder IV ND)	Radiatio	37	12 (N1-Subgruppe n=8; 66,7%)	54,4 (range 25 bis 79 Jahre)	66,7	Zunge n=9; buccale Mukosa n=3; Mundboden n=0; Alveolarfortsatz n=0	51 Monate (range 1 bis 173 Monate)	3 Jahres-Überlebensrate: N1 und N2 disease specific = 72,7%	3/12 In Folge des Primärtumors	3 Jahres-Lymphknoten-Kontrollrate 81,8%		Rezidiv 3/12	k.A.	k.A.	n=1 starb unabhängig von der Krebserkrankung	k.A.	3	keine N1 Subgruppenanalyse, Daten bei mehr als 50% N1 in N1/N2 eingeschlossen und berichtet.
				CND (LI-V ND)	25 (N1-Subgruppe n=14; 56%)			40			Zunge n=21; buccale Mukosa n=2; Mundboden n=1; Alveolarfortsatz n=1		3 Jahres-Überlebensrate: N1 und N2 disease specific = 82,1%	4/25 In Folge des Primärtumors	3 Jahres-Lymphknoten-Kontrollrate 91,7%		Rezidiv 4/25	2 Patienten starben unabhängig von der Krebserkrankung					

k.A. keine Angabe LK Lymphknoten ND Neck Dissection n.z. nicht zutreffend

Tabelle S3: Studiencharakteristika bzgl. Schlüsselfrage 2b

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert; SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsassoziierte Mortalität (n/N)	progressionsfreie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare
RCT																							
D'Cruz, 2015, Indien	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (1 Krankenhaus, Januar 2004 bis Juni 2014)	Vergleich elektive Neck Dissection bei Diagnosestellung versus therapeutische Neck Dissection bei Metastasen bei Patienten mit lateralisierter T1/T2-Mundhöhlenkarzinom	(1) Alter 18-75 Jahre; (2) histologisch gesichertes invasives orales Plattenepithelkarzinom (Zunge, Mundboden, buccale Mukosa); (3) UICC-Stadium T1 (<2 cm) oder T2 (>2cm aber <4 cm) mit Lateralisierung zu einer Seite in Bezug auf die Mittellinie; (4) keine vorherige Behandlung; (5) Einverständnis zur oralen Exzision; (6) bisher negative Anamnese für Kopf-Hals-Tumoren.	(1) OP des Kopf-Hals-Bereichs in der Anamnese; (2) Läsionen im Bereich des oberen Alveolarfortsatzes oder am Gaumen; (3) große heterogene Leukoplakie; (4) diffuse orale submuköse Fibrose.	elektive ND (ipsilaterale ND Level I-III) (n=174) nach Exzision des Primarius mit einem Sicherheitsabstand >5mm; bei intraoperativem Nachweis von Metastasen via Schnellschnitt wurde eine MRND Level I-V (n=60) gemacht	Bei Indikation (N+, T0<10 mm, Schnitttrandbildung) adj. Radiotherapie; bei ND, T0<10 mm wurde bei Vorliegen zweier der folgenden Faktoren (hochgradige oder perineurale Invasion oder lymphovaskuläre Embolisationen) adj. Radiatio durchgeführt. Bei Vorliegen eines Faktors wurde die Entscheidung hinsichtlich der Radiatio durch die Kopf-Hals-Management-Gruppe getroffen.	496	243 T1 n=105; T2 n=138	Mean: 48 Jahre, range: 21-75 Jahre	23	Zunge n=207, buccale Mukosa n=33, Mundboden n=3	mindestens 9 Monate, Median: 39 Monate; range: 16-76 Monate	3 JÜR: 80%, 95% CI 74.1-85.8; adjusted HR 0,63, 95% CO 0.44-0.9	k.A.	3 Jahres-DFS 69,5%, 95% CI 63.1-76%	Gesamt mortalität 50/243 (20,6%)	81/243 (33,3%) (Lymphknoten/regional n=25, lokal n=23, Fernmetastasierung n=3, lokoregional n=4, Zweitkarzinom n=16, unbekannt n=10)	k.A.	25/243	k.A.	Rate 6,6%	1-	Die Rekrutierung der Studie wurde 06/2014 aufgrund der Überlegenheit der elektiven ND beendet; 1:1 Randomisierung im Blockdesign via Computer; Stratifizierung nach Areal, Stadium, Geschlecht, Hals-Sonografie-Befund,
				therapeutische ND (Exzision des Primarius) mit einem Sicherheitsabstand von >5mm; Watch and Wait, bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen klinisch/sonografisch MRND Level I-V)			253 T1 n=114; T2 n=139	Mean: 48 Jahre, range: 20-75 Jahre)	26,1	Zunge n=216, buccale Mukosa n=35, Mundboden n=2		3 JÜR: 67,5%, 95% CI 61-73,9		3 Jahres-DFS 45,9%, 95% CI 39,4-52,3%	Gesamt mortalität 79/253 (31,2%)	146/253 (57,7%) (Lymphknoten/regional n=108, lokal n=7, Fernmetastasierung n=3; lokoregional n=8, Zweitkarzinom n=11, unbekannt n=9)		22/253		Rate 3,6%			

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert; SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsassoziierte Mortalität (n/N)	progressionsfreie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare
unkontrollierte, nicht vergleichende Studien																							
Hao, 2002, Taiwan	Retrospektive Studie (1 Krankenhaus, Juli 1993 bis Juni 1998)	Erfassung der Ergebnisse der supraomohyoidalen Neck Dissection mit oder ohne adjuvante Radiotherapie bei klinisch unauffälligen Halslymphknoten keine Vergleichsgruppe in Hinblick auf verschiedene Formen der ND	Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit klinisch negativen Lymphknoten und erfolgter supraomohyoidaler Neck Dissection	Trotz Therapie fortbestehen der oder rezidivierender Tumorbefund	SOHND (supraomohyoid neck dissection)	n=37 (16 NO, 21 N+) mit adj. Radiatio bei (1) fortgeschrittener Grunderkrankung, (2) wenig Sicherheitsabstand des Exzidats; (3) Nachweis von Lymphknotenmetastasen	keine Vergleichsgruppe	Median: 58 Jahre, range: 26-82	6	Zunge n=41; buccale Schleimhaut n=49; Retromolares Dreieck n=21; Gingiva n=10; Mundboden n=17; harter Gaumen n=2	mindestens 2 Jahre	128/140	12/140	k.A.	Regionalkontroll-Rate von NO und N1-Subgruppe zusammen 91,4%; Overall Regionalkontroll-Rate der N1-Subgruppe 93,4%; Overall Regionalkontroll-Rate der N+-Subgruppe 85,3%	NO-Subgruppe: 1/16 mit adj. Radioatio hatte ein Regionalrezidiv; 6/90 ohne adj. Radiatio hatten Regionalrezidiv; N+-Subgruppe: 1/21 mit adj. Radiatio hatte Regionalrezidiv; N+-Subgruppe: 4/13 ohne adj. Radiatio hatten Regionalrezidiv	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	3, indirekte Evidenz, historische unkontrollierte Fallserie	Studie untersucht primär den Nutzen der Radiotherapie und liefert nur sehr eingeschränkt Informationen zur Schlüsselfrage, die extrahierten Daten liefern orientierende Daten zum Überleben und Inzidenz von okkulten Metastasen in der Subgruppen	
Koerd, 2016, Deutschland	Prospektive Studie (1 Krankenhaus, 01.01.2011 bis 31.12.2014)	Erfassung der Häufigkeit von LK Metastasen in Level IV und V bei intraoperativem N+ in LI-III	(1) Stationäre Patienten der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der TU München zwischen 01.01.2011 und 31.12.2014; (2) über 18 Jahre alt; (3) Krankengeschichte vorhanden; (4) Einverständnis in operative Behandlung inklusive einer ND; (5) histologisch gesichertes orales Plattenepithelkarzinom; (6) keine vorherige operative Intervention des Necks.	k.A.	SOHND (supraomohyoid neck dissection) und bei positivem Befund Erweiterung zu MRND und kontralateraler SOHND	k.A.	keine Vergleichsgruppe	Mean: 61,6 +/- 13 Jahre; range: 19-87	30,4	Zunge n=40, Mundboden n=28; Mandibula n=28, Maxilla n=11, weicher Gaumen n=5	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	3	Berichtete Outcomes eingeschränkt, da keine Daten zu Survival oder Rezidiv, Daten eingeschlossen, da Informationen zur Häufigkeit von LK Metastasen in den Leveln IV/V bei positivem Befund in Level I-III	

Tabelle S4: Studiencharakteristika bzgl. Schlüsselfrage 3a

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert±SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsasoziierte Mortalität (n/N)	progressions freie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare
Beltrami, 2012, Italien	Retrospektive Studie (4 Zentren in Italien, 2000 bis 2010)	Inzidenz zervikaler Metastasen und Notwendigkeit einer elektiven ND bei SCC des Oberkiefers (maxilläre Gingiva, Alveolarfortsatz, harter Gaumen)	(1) SCC des harten Gaumens, der maxillären Gingiva oder des maxillären Alveolarfortsatzes; (2) histologisch gesicherte Diagnose eines SCC; (3) Initiale Resektion des SCC.	(1) Vorangegangene OP oder Radiotherapie; (2) SCC der Nasenhöhle oder der paranasalen Sinuse; (3) Tumorstadium in den Oropharynx, das retro-molare Dreieck, die Wangen oder das Vestibulum.	SND (n=16) MRND-RT (n=6) MRND (n=1)	Patienten mit N+-Hals: postoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie; T1+2 = keine adjuvante Therapie	Alle = 65 (T1+T2 cN0 = 20)	Alle = 23 (T1+T2cN0 n=5)	Alle: Median: 67; Mittelwert: 67,4; SD: 9,3	Alle: 52,3	Alle: Areal I: ≤ 5mm vom Übergang harter- weicher Gaumen entfernt (n=7); Areal II: harter Gaumen (n=20); Areal III: Alveolarfortsatz (n=33); Areal II+III (n=4); Areal I+II (n=1)	Median: 27 Monate (Range: 3-118 Monate)	Alle: Die Überlebensrate war hoch bei Patienten mit N0 bei Erstvorstellung (Fischer's exact test; P=0,03)"	k.A.	k.A.	Alle: "Insgesamt regionale Metastasierung bei 21,54% (14/65) nachweisbar; T1+2 = keine Subgruppenanalyse verfügbar	Alle = 0% T1+2cN0 = 0%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	3	Abweichung der Angaben zu n Wait and Watch (n=42) versus regionale Metastasen in Wait and Watch Gruppe (n=31)
					Alle = 42 (T1+T2cN0 n=15)	Alle: Median: 72; Mittelwert: 69,2; SD: 13,25		Median: 33 Monate (Range: 0-115 Monate)	Alle: 6/31 Regionale Metastasierung im Mittel 16 Monate nach initialer Resektion; T1+T2cN0 = 2/15														
Givi, 2016, USA/Kanada	Retrospektive Fallserie (ein Zentrum in New York, 1985 bis 2011 und ein Zentrum in Kanada, 1995 bis 2011)	Auswirkung einer elektiven ND auf das Outcome von oralen SCCs des maxillären Alveolarfortsatzes und harten Gaumens	(1) SCC des maxillären Alveolarfortsatzes oder des harten Gaumens; (2) unbehandelt und cN0, kurativer Ansatz mit Z.n. primärer OP +/- adjuvanter Therapie mit einem Minimum follow-up von 12 Monaten.	(1) Positive Eigenanamnese für Kopf-Hals-Tumoren; (2) SCC mit primärer Radiotherapie; (3) palliative Situation; (4) inadäquates Follow-up (<12 Monate); (5) klinisch oder radiologisch cN+ vor OP.	elektive ND Level I bis III	Radiatio: 28,6% (14/42)	199	Alle n = 42 (cT1+cT2 n=16 / pT1+pT2 n=27)	Median 67 (Range 39-90)	54,8	Alle: Maxillärer Alveolarfortsatz n=37, harter Gaumen n=5	52,5 Monate (Range: 0,6-261 Monate)	Alle: 5JÜR 86%	Alle: 21,1%	Alle: 5 Jahres rezidivfreies Überleben: 68%	okkulte Metastasen in der initial ND: T1 n=2/8 T2 n=4/19	Alle = 23,8% (10/42); davon: lokal: 4/42; regional: 2/42; lokal und regional: 2/42; Fernmetastasierungen: 2/42	k.A.	k.A.	48	k.A.	3	
					Alle n = 157	Median 73 (Range 24-95)		54,1	Alle: Maxillärer Alveolarfortsatz n=116, harter Gaumen n=41	Alle: 5 Jahres rezidivfreies Überleben: 45%	keine Daten zur okkulten Metastasierung, da initial keine ND erfolgt		Alle = 44,6% (70/157); lokal: 33/157; regional: 30/157; lokal und regional: 5/157; Fernmetastasierungen: 2/157										

Studie (Erstautor, Jahr, Land)	Studientyp	Fragestellung objective of original study	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Art der LK-Resektion	adjuvante Therapie	Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten pro Studienarm	Alter (arithm. Mittelwert; SD; Median und Range)	Frauen (%)	Lokalisation Primarius	Nachbeobachtungszeitraum	Overall survival	Krankheitsasoziierte Mortalität (n/N)	progressionsfreie Überlebenszeit	Sonstiges	Rückfall n/N	Lebensqualität	Loss to Follow-up	Sterberate unabhängig von der Erkrankung (n/N)	unerwünschte Ereignisse (safety/adverse events)	Levels of Evidence	Kommentare	
Feng, 2013, China	Retrospektive Fallserie (August 1998 bis September 2011)	Vergleich der elektiven Neck Dissection versus wait and watch bei Plattenepithelkarzinomen der maxillären Gingiva und des maxillären Alveolarfortsatzes, cN0	(1) Ein Primärtumor in der maxillären Gingiva und dem oberen Alveolarfortsatz; (2) Kein Hinweis für Fernmetastasen; (3) Keine Vorbehandlung; (4) Vollständige medizinische Daten aus der Krankenakte und Follow-up Daten	Primärtumor in der Nasenhöhle, den Nasennebenhöhlen, dem harten und weichen Gaumen	unilaterale END (supraomohydale ND (SOND, Level I, II, oder III) oder erweiterte supraomohydale neck dissection (ESOND, Level I, II, III, oder IV) (n=39); uni- oder bilaterale modifiziert radikale neck dissection (MRND, n=10), bilaterale SOND (n=1)	Patienten mit pN+- Hals: wurde eine postoperative Radiotherapie angetragen	129	Alle = 50 (T1 n = 5 T2 n = 18)	Alle: Mean 62,3, SD 10,6	Alle: 54	Maxilläre Gingiva und oberer Alveolarfortsatz	Median 62 Monate (Interquartil-Range 49-96 Monate)	Disease specific survival: Alle: 5-JÜR 72%; T1-Subgruppe: 5-JÜR 100% T2-Subgruppe: nicht separat berichtet	Alle: 17/50	k.A.	okkulte Metastasen in der initial ND: T1 n=2/5 (1 N1, 1 N2b) T2 n= 3/18 (2 N1, 1 N2b)	Alle nodalen Metastasen/Fernmetastasen = 5/47	k.A.	k.A.	k.A.	1/50	k.A.	3	
					ohne LK-Resektion	kein pN Befund vorliegend		Alle = 79 (T1 n = 22 T2 n = 21)	Alle: Mean 65,4, SD 12,7	Alle: 46,8		Median 61 Monate (Interquartil-Range 44,5-92,5 Monate)	Alle: 5-JÜR 56,9%; T1-Subgruppe: 5-JÜR 87,5%, T2-Subgruppe: nicht separat berichtet	Alle: 36/79	k.A.		keine Daten zur okkulten Metastasierung, da initial keine ND erfolgt				Alle nodalen Metastasen/Fernmetastasen: 22/68	2/79		
Poeschl, 2012, Österreich	Retrospektive Fallserie (1993 bis 2007)	Vergleich der elektiven Neck Dissection versus wait and watch bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Maxilla, cN0	Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (maxillärer Alveolarfortsatz, maxilläre Gingiva oder maxillärer Gaumen) und radiologisch (CT oder MRT) und klinisch NO-Neck (cN0)	Patienten mit klinisch oder radiologisch positiven Lymphknoten	END Level I-III ipsilateral	Bei R1-Resektion: Radiatio Region des Primärtumors und des ipsilateralen Halses	74	Alle = 36 (T1 n=2 T2 n= 3)	Mean 61 Jahre (Range 35-94)	33,8	Mundhöhle: maxillärer Alveolarfortsatz, maxilläre Gingiva oder maxillärer Gaumen	Range 6-130 Monate	Alle: 86% T1: 100% T2: 100%	Alle = 14% T1 und T2 = 0%	k.A.	okkulte Metastasen in der initial ND: T1 n=0/2 T2 n=0/3	Alle n=6 T1 und T2: n= 0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	3	
					ohne LK-Resektion (wait and watch)			Alle = 38 (T1 n=8 T2 n=9)					Alle: 82% T1: 100% T2: 100%	Alle = 18% T1 und T2 = 0%	k.A.	keine Daten zur okkulten Metastasierung, da initial keine ND erfolgt	Alle n = 7, T1 und T2: n= 0				k.A.	k.A.		